MD/EP 3535298 T2 2022.01.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 3535298** (13) **T2**

(51) Int. Cl:***C07K 16/28*** (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 1012

(22) Data de depozit: 2017.11.01

(96) Numărul cererii şi data de depozit a cererii de brevet european: 17808224.4, 2017.11.01

(97) Numărul de publicare şi data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3535298, 2019.09.11

(31) Numărul cererii prioritare: 201662416602 P

(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.11.02

(33) Ţara cererii prioritare: US

(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 01/2022, 2022.01.31

(80) Data publicării menţiunii acordării de către OEB: EPB nr. 36/2021, 2021.09.08

(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 10/2019, 2019.10.31

(71) Solicitant: JOUNCE THERAPEUTICS, INC., US
(72) Inventatori: MABRY George Robert III, US; SAZINSKY Stephen, US
(73) Titular: JOUNCE THERAPEUTICS INC., US
(74) Mandatar autorizat: FOCŞA Valentin

MD/EP 3535298 T2 2022.01.31

(54) Anticorpi ai PD-1 şi utilizări ale acestora

(57) Rezumat:

Sunt prevăzute în prezentul diverse exemple de realizare referitoare la anticorpi. Unele dintre exemplele de realizare includ anticorpi antagonişti care leagă PD-1. Aceşti anticorpi pot fi folosiţi în metode pentru tratarea, de exemplu, a cancerului.

Secvenţe: 406
Revendicări: 19
Figuri: 5

(54) **Antibodies to PD-1 and uses thereof**

(57) **Abstract:**

1

Provided herein are various embodiments relating to antibodies. Some of the embodiments include antagonist antibodies that bind PD-1. Such antibodies can be used in

2

methods to treat, for example, cancer.

Sequences: 406

Claims: 19

Fig.: 5

Descriere:
(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

DOMENIUL INVENȚIEI

Sunt prevăzuți anticorpi care se leagă de proteina de moarte celulară programată 1 (PD-1). Sunt descrise, de asemenea, metode de tratament care cuprind administrarea de anticorpi anti-PD-1.

STADIUL TEHNICII

Proteina de moarte celulară programată 1 (PD-1) este un membru inhibitor din familia de receptori CD28, care include și CD28, CTLA-4, ICOS și BTLA. PD-1 este exprimată pe suprafața celulelor B, celulelor T și celulelor mieloide activate. PD-1 conține un motiv inhibitor de tirozină imunoreceptoare (ITIM) proximal membranei și un motiv de comutare pe bază de tirozină (ITSM) distal membranei. Deși este similar din punct de vedere structural cu CTLA-4, proteinei PD-1 îi lipsește motivul MYPPY care este esențial pentru legarea B7-1 și B7-2. În plus, deși CD28, ICOS și CTLA-4 (alți membri ai familiei CD28) au toate un reziduu de cisteină fără pereche care permite homodimerizarea, se consideră că PD-1 există ca monomer, lipsindu-i reziduul de cisteină fără pereche, caracteristic altor membri ai familiei CD28. Receptorul PD-1 are doi liganzi, PD-ligand-1 (PD-L1) și PD-L2. Termenul „PD-L1" se referă la ligandul receptorului PD-1, cunoscut și drept CD274 și B7H 1. PD-L1 este o proteină cu 290 aminoacizi cu un domeniu asemănător IgV extracelulare, un domeniu asemănător IgC extracelulare, un domeniu transmembranar și un domeniu intracelular cu grad ridicat de conservare de aproximativ 30 aminoacizi. PD-L1 este exprimată constitutiv pe multe celule, cum ar fi celulele care prezintă antigen (de ex. celule dendritice, macrofage și celule B) și pe celulele hematopoietice și non-hematopoietice (de ex. celule endoteliale vasculare, insule pancreatice și situsuri cu privilegiu imunitar). Termenul „PD-L2" se referă la ligandul receptorului PD-1, cunoscut și drept CD273 și B7-DC. PD-L2 are un domeniu asemănător IgV extracelulare, un domeniu asemănător IgC extracelulare, un domeniu transmembranar și un domeniu intracelular de aproximativ 30 aminoacizi la oameni. PD-L2 are o exprimare mai restricționată decât PD-L1, exprimarea sa fiind în mare măsură limitată la celulele hematopoietice, inclusiv macrofage, celule dendritice, unele subseturi de celule B și mastocite derivate din măduva osoasă.

PD-1 funcționează ca un punct de control imun și acționează pentru a împiedica activarea celulelor T. Antagoniștii PD-1 activează sistemul imunitar pentru a ataca tumorile și au demonstrat succes în tratarea cancerelor și, în unele cazuri, cu mai puțină toxicitate decât alte tratamente chimioterapeutice. Antagoniștii PD-1 pot fi, de asemenea, utilizați în regimuri combinate cu alți agenți chimioterapeutici. Antagoniștii PD-1 aprobați în prezent includ anticorpii anti-PD-1, Opdivo® și Keytruda® și anticorpii anti-PD-L1, Tecentriq™.

WO2016106159 dezvăluie anticorpi care se leagă de PD-1, compoziții care cuprind astfel de anticorpi și metode de fabricare și utilizare a acestor anticorpi.

Rămâne nevoia de antagoniști suplimentari ai PD-1 pentru tratamentul cancerului și al altor boli și tulburări.

REZUMAT

Sunt prevăzuți anticorpi care leagă proteina de moarte celulară programată 1 (PD-1), unde anticorpii leagă PD-1 umană și PD-1 de șoarece și unde anticorpii blochează legarea PD-L1 și/sau PD-L2 la PD-1.

Este prevăzut un anticorp monoclonal izolat care se leagă de proteina de moarte celulară programată 1 (PD-1), unde anticorpul cuprinde (a) HCDR1 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 21; (b) HCDR2 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 22; (c) HCDR3 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 23; (d) LCDR1 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 25; (e) LCDR2 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 26; și (f) LCDR3 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 27. În unele exemple de realizare, este prevăzut un anticorp monoclonal izolat care leagă PD-1 umană, care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu (V_H) și o regiune variabilă a lanțului ușor (V_L), unde:

V_H este cel puțin 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identică secvenței de aminoacizi cu SECV ID NR: 20 și V_L este cel puțin 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identică secvenței de aminoacizi cu SECV ID NR: 24. În unele exemple de realizare, este prevăzut un anticorp monoclonal izolat care leagă PD-1 umană, care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu (V_H) și o regiune variabilă a lanțului ușor (V_L), unde V_H cuprinde secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 20 și V_L cuprinde secvența de aminoacizi de SECV ID NR: 24. În unele exemple de realizare, un anticorp prevăzut aici se leagă de PD-1 umană cu o afinitate (K_D)

mai mică de 5 nM. În unele exemple de realizare, un anticorp prevăzut aici se leagă de PD-1 de şoarece cu o afinitate (K_D) mai mică de 10 nM. Afinitatea este determinată folosind interferometrie de biostrat.

În unele exemple de realizare, un anticorp prevăzut aici este un anticorp uman, un anticorp himeric sau un anticorp umanizat. În unele exemple de realizare, un anticorp prevăzut aici este un fragment de anticorp selectat dintre un fragment Fab, Fab', Fv, scFv sau $(Fab')_2$. În unele exemple de realizare, un anticorp prevăzut aici este un anticorp cu lungime completă. În unele exemple de realizare, un anticorp prevăzut aici este un anticorp IgG1 sau IgG4.

În unele exemple de realizare, un anticorp prevăzut aici leagă PD-1 umană. În unele exemple de realizare, PD-1 umană cuprinde secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 382. În unele exemple de realizare, un anticorp prevăzut aici inhibă legarea PD-1 la PD-L1. În unele exemple de realizare, un anticorp prevăzut aici inhibă legarea PD-1 la PD-L2. În unele exemple de realizare, un anticorp prevăzut aici inhibă legarea PD-1 la PD-L1 şi inhibă legarea PD-1 la PD-L2.

În unele exemple de realizare, administrarea unui anticorp prevăzut aici la un mamifer îmbunătăţeşte un răspuns imun la mamifer şi/sau are ca rezultat activarea celulelor T la mamifer.

În unele exemple de realizare, este prevăzut un acid nucleic izolat care codifică un anticorp prevăzut aici. În unele exemple de realizare, este prevăzută o celulă gazdă care produce un anticorp prevăzut aici. În unele exemple de realizare, este prevăzută o metodă pentru realizarea unui anticorp anti-PD-1, care cuprinde cultivarea celulei gazdă în condiţii adecvate pentru exprimarea anticorpului. În unele exemple de realizare, metoda cuprinde suplimentar recuperarea anticorpului produs de celula gazdă.

În unele exemple de realizare, este prevăzută o compoziţie farmaceutică, cuprinzând un anticorp anti-PD-1 prevăzut aici şi un agent purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

În unele exemple de realizare, prezenta dezvăluire prevede utilizarea unui anticorp prevăzut aici sau a unei compoziţii farmaceutice care cuprinde un anticorp prevăzut aici şi un agent purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic pentru tratarea cancerului în conformitate cu revendicările. În unele exemple de realizare, cancerul este selectat dintre melanom, cancer pulmonar cu celule non-mici (NSCLC), carcinom cu celule renale (RCC), cancer gastric, cancer de vezică urinară, limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), limfom Hodgkin, cancer ovarian, cancer de cap şi gât cu celule scuamoase (HNSCC), mezoteliom şi cancer de sân triplu negativ (TNBC). În unele exemple de realizare, cancerul este selectat dintre melanom, cancer gastric, cancer de cap şi gât cu celule scuamoase (HNSCC), cancer pulmonar cu celule non-mici (NSCLC) şi cancer de sân triplu negativ (TNBC).

În unele exemple de realizare, prezenta dezvăluire prevede utilizări ale unui anticorp prevăzut aici sau ale unei compoziţii farmaceutice care cuprinde un anticorp prevăzut aici şi un agent purtător acceptabil farmaceutic şi cel puţin un agent terapeutic suplimentar, pentru tratarea cancerului. În unele exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat dintre un anticorp anti-ICOS şi un anticorp anti-CTLA4. În unele exemple de realizare, terapia suplimentară este un anticorp anti-ICOS.

În unele exemple de realizare, s-a determinat că o probă de cancer de la mamifer exprimă PD-1. În unele exemple de realizare, proba prezintă colorație 1+, 2+ sau 3+ a PD-1 prin imunohistochimie (IHC). În unele exemple de realizare, s-a determinat că proba are un nivel crescut de PD-L1. În unele exemple de realizare, nivelurile PD-L1 sunt determinate folosind IHC.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Figura 1 prezintă concentraţiile IFNγ după ce celulele T splenocite de şoarece activate cu anticorpi anti-CD3 şi anti-CD28 sunt puse în contact cu anticorpi anti-PD-1. IgG1 de şoarece şi IgG2a de şobolan au fost utilizate drept controale. RMP1-14 a fost utilizat drept anticorp anti-PD-1 de control pozitiv.

Figura 2 prezintă CE_{50} de creştere a IL-2 în probele de sânge integral activate cu enterotoxina stafilococică B (SEB) după ce a fost incubat cu anticorpi anti-PD1. Nivolumab (Nivo) şi pembrolizumab (Pembro) au fost utilizaţi drept anticorpi anti-PD1 de control. Sunt ilustrate efectele anticorpilor 12228 (28), 13406 (6), 13407 (7), 13408 (8) şi 13409 (9).

Figura 3A-3B ilustrează capacitatea anticorpilor anti-PD-1 dezvăluiţi aici de a bloca legarea liganzilor de şoarece de PD-1 de şoarece. Analiza Octet pe un instrument Forte-Bio a fost utilizată pentru a evalua efectul anticorpilor asupra interacţiunii dintre PD-L1 de şoarece şi PD-L2 de şoarece cu PD-1 de şoarece.

Figura 4A-1, 4A-2, 4B-1, 4B-2 şi 4C ilustrează capacitatea anticorpilor anti-PD-1 dezvăluiţi aici de a bloca legarea liganzilor umani de PD-1 umană. Analiza Octet pe un instrument Forte-Bio a fost utilizată pentru a evalua efectul anticorpilor asupra interacţiunii dintre PD-L1 umană şi PD-L2 umană cu PD-1 umană.

Figura 5 ilustrează reducerea dimensiunilor tumorale la modelele tumorale de şoarece în momentul administrării unui anticorp anti-PD-1 dezvăluit aici. Şoareci C57BL6/J au fost injectaţi subcutanat în părţile laterale cu celule MC38. IgG1 de şoarece (MOPC-21) şi IgG2a de şobolan (2A3) au fost utilizate drept controale. RMP1-14 a fost utilizat drept anticorp anti-PD1 de control pozitiv.

DESCRIERE DETALIATĂ

Sunt prevăzuți anticorpi care leagă PD-1. Sunt prevăzute, de asemenea, lanțuri grele și lanțuri ușoare de anticorp care sunt capabile să formeze anticorpi care leagă PD-1. În plus, sunt prevăzuți anticorpi, lanțuri grele și lanțuri ușoare care cuprind una sau mai multe regiuni particulare de determinare a complementarității (CDR). Sunt prevăzute polinucleotide care codifică anticorpi pentru PD-1. Sunt prevăzute, de asemenea, polinucleotide care codifică lanțuri grele sau lanțuri ușoare de anticorpi. Sunt prevăzute metode de producere și/sau de purificare a anticorpilor pentru PD-1. Sunt prevăzuți anticorpi PD-1 pentru utilizare în metode de tratament. Aceste metode includ, fără limitare, metode de tratare a cancerului. Sunt prevăzute metode de detectare a PD-1. Aceste metode includ metode de identificare a unei persoane care poate beneficia de tratament cu un anticorp anti-PD-1, de monitorizare a tratamentului unei persoane cu un anticorp anti-PD-1 și de îmbunătățire a eficacității terapeutice a unui anticorp anti-PD-1 la o persoană.

Titlurile de secțiune utilizate aici sunt exclusiv în scop organizațional și nu trebuie interpretate ca limitând subiectul descris.

Tehnicile și procedurile descrise sau menționate în prezentul sunt în general bine înțelese și utilizate în general utilizând metodologia convențională de către persoanele de specialitate în domeniu, precum, de exemplu, metodologiile utilizate la scară largă descrise în Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual ediția 3 (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY (F. M. Ausubel, et al. ed., (2003)); seria METHODS IN ENZYMOLOGY (Academic Press, Inc.): PCR 2: A PRACTICAL APPROACH (M. J. MacPherson, B. D. Hames și G. R. Taylor ed. (1995)), Harlow and Lane, ed. (1988) ANTIBODIES, A LABORATORY MANUAL, și ANIMAL CELL CULTURE (R. I. Freshney, ed. (1987)); Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait, ed., 1984); Methods in Molecular Biology, Humana Press; Cell Biology: A Laboratory Notebook (J. E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; Animal Cell Culture (R. I. Freshney), ed., 1987); Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather și P. E. Roberts, 1998) Plenum Press; Cell and Tissue Culture Laboratory Procedures (A. Doyle, J. B. Griffiths, and D. G. Newell, ed., 1993-8) J. Wiley and Sons; Handbook of Experimental Immunology (D. M. Weir și C. C. Blackwell, ed.); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller și M. P. Calos, ed., 1987); PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis et al., ed., 1994); Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan et al., ed., 1991); Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999); Immunobiology (C. A. Janeway și P. Travers, 1997); Antibodies (P. Finch, 1997); Antibodies: A Practical Approach (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989); Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd și C. Dean, ed., Oxford University Press, 2000); Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow și D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); The Antibodies (M. Zanetti și J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995); și Cancer: Principles and Practice of Oncology (V. T. DeVita et al., ed., J.B. Lippincott Company, 1993); și versiunile actualizate ale acestora.

I. Definiții

Cu excepția cazului în care sunt altfel definiți, termenii științifici și tehnici utilizați în legătură cu prezenta dezvăluire vor avea înțelesurile înțelese în mod obișnuit de persoanele de specialitate în domeniu. În plus, cu excepția cazului în care se impune de context sau se indică în mod expres, termenii la singular vor include și pluralul și termenii la plural vor include și singularul. Pentru orice conflict în definițiile dintre diverse surse sau referințe, definiția prevăzută în prezentul document va prevala.

Se înțelege că exemplele de realizare a invenției descrise aici includ sensul de „a consta în” și/sau de „a consta în mod esențial în” exemple de realizare. Așa cum este utilizat aici, forma singulară a articolelor nehotărât și hotărât include referințe la plural, cu excepția cazului în care se indică altfel. Utilizarea termenului „sau” în prezentul nu este destinată să implice excluderea reciprocă a alternativelor.

În această cerere, utilizarea lui „sau” înseamnă „și/sau”, cu excepția cazului în care se specifică sau se înțelege în mod expres de o persoană de specialitate în domeniu. În contextul unei revendicări dependente multiple, utilizarea lui „sau” se referă la mai mult de o revendicare independentă sau dependentă anterioară.

Așa cum este înțeles de o persoană de specialitate în domeniu, referirea la „aproximativ” o valoare sau parametru aici include (și descrie) exemple de realizare care sunt îndreptate către acea valoare sau parametru în sine. De exemplu, descrierea referitoare la „aproximativ X” include descrierea lui „X”.

Termenii „moleculă de acid nucleic”, „acid nucleic” și „polinucleotidă” pot fi utilizați interschimbabil și se referă la un polimer de nucleotide. Astfel de polimeri de nucleotide pot conține nucleotide naturale și/sau nenaturale și includ, dar nu sunt limitate la ADN, ARN și APN. „Secvență de acid nucleic” se referă la secvența liniară de nucleotide care cuprinde molecula de acid nucleic sau polinucleotida.

Termenii „polipeptidă” și „proteină” sunt utilizați interschimbabil pentru a se referi la un polimer al reziduurilor de aminoacizi și nu sunt limitate la o lungime minimă. Acești polimeri ai reziduurilor de aminoacizi pot conține reziduuri de aminoacizi naturale sau nenaturale și includ, dar nu se limitează la,

peptide, oligopeptide, dimeri, trimeri şi multimeri ai reziduurilor de aminoacizi. Atât proteinele cu lungime completă cât şi fragmentele acestora sunt cuprinse în definiţie. Termenii includ, de asemenea, modificări post-exprimare ale polipeptidei, de exemplu, glicozilare, sialilare, acetilare, fosforilare şi alte asemenea. Mai mult, în scopurile prezentei invenţii, o „polipeptidă" se referă la o proteină care include modificări, cum ar fi deleţii, adăugiri şi substituţii (în general, de natură conservatoare), la secvenţa nativă, cât timp proteina menţine activitatea dorită. Aceste modificări pot fi deliberate, ca prin mutageneză situs-direcţionată, sau pot fi accidentale, cum ar fi prin mutaţii ale gazdelor care produc proteinele sau erorile datorate amplificării PCR.

„PD-1" şi "moarte programată 1" aşa cum sunt utilizate aici se referă la orice PD-1 nativă care rezultă din exprimarea şi procesarea PD-1 într-o celulă. Termenul include PD-1 de la orice sursă vertebrată, inclusiv mamifere, cum ar fi primatele (de ex., oameni şi macaci cu coada lungă) şi rozătoare (de ex. şoareci şi şobolani), cu excepţia cazului în care se indică altfel. Termenul include, de asemenea, variante în stare naturală ale PD-1, de exemplu variante de matisare sau variante alelice. Secvenţa de aminoacizi a unui exemplu de proteină precursoare PD-1 umană, cu secvenţă de semnal (cu secvenţă de semnal, aminoacizii 1-20) este ilustrată în SECV ID NR: 1. Secvenţa de aminoacizi a unui exemplu de PD-1 matur uman este ilustrată în SECV ID NR: 382. Secvenţa de aminoacizi a unui exemplu de proteină precursoare PD-1 de şoarece (cu secvenţă de semnal, aminoacizii 1-20) este ilustrată în SECV ID NR: 2. Secvenţa de aminoacizi a unui exemplu de PD-1 matur de şoarece este ilustrată în SECV ID NR: 383. Secvenţa de aminoacizi a unui exemplu de proteină precursoare PD-1 de la macac cu coadă lungă (cu secvenţă de semnal, aminoacizii 1-20) este ilustrată în SECV ID NR: 3. Secvenţa de aminoacizi a unui exemplu de PD-1 matur de la macac cu coadă lungă este ilustrată în SECV ID NR: 384.

Termenul „se leagă în mod specific" la un antigen sau epitop este un termen bine înţeles în stadiul tehnicii, iar metodele de determinare a unei astfel de legări specifice sunt de asemenea bine cunoscute în stadiul tehnicii. Se spune că o moleculă prezintă „legare specifică" sau „legare preferenţială" dacă reacţionează sau se asociază mai frecvent, mai rapid, cu o durată mai mare şi/sau cu o afinitate mai mare cu o anumită celulă sau substanţă decât cu celule sau substanţe alternative. Un anticorp „se leagă în mod specific" sau „se leagă preferenţial" de o ţintă dacă se leagă cu o afinitate, aviditate mai mare, mai repede şi/sau cu o durată mai mare decât se leagă de alte substanţe. De exemplu, un anticorp care se leagă în mod specific sau preferenţial de un epitop PD-1 este un anticorp care leagă acest epitop cu afinitate, aviditate mai mare, mai repede şi/sau cu o durată mai mare decât se leagă de alţi epitopi PD-1 sau epitopi non-PD-1. Este de asemenea înţeles prin citirea acestei definiţii că, de exemplu, un anticorp (sau fracţiune sau epitop) care se leagă în mod specific sau preferenţial de o primă ţintă poate sau nu să se lege în mod specific sau preferenţial de o a doua ţintă. Ca atare, „legarea specifică" sau „legarea preferenţială" nu necesită neapărat (deşi poate include) legarea exclusivă. În general, dar nu neapărat, referinţa la legare înseamnă legare preferenţială. „Specificitate" se referă la capacitatea unei proteine de legare de a lega selectiv un antigen.

Aşa cum este utilizat aici, „substanţial pur" se referă la material ce este cel puţin 50% pur (adică, fără contaminanţi), mai preferabil, cel puţin 90% pur, mai preferabil, cel puţin 95% pur, şi mai preferabil cel puţin 98% pur, şi cel mai mult preferat, cel puţin 99% pur.

Aşa cum este utilizat aici, termenul „epitop" se referă la un situs pe o moleculă ţintă (de exemplu, un antigen, cum ar fi o proteină, acid nucleic, carbohidrat sau lipidă) de care se leagă o moleculă de legare a antigenului (de exemplu, un anticorp, fragment de anticorp sau proteină-schelă care conţine regiuni de legare a anticorpului). Epitopii includ adesea o grupare de suprafaţă activă chimic de molecule, cum ar fi aminoacizi, polipeptide sau lanţuri laterale de zaharuri şi au caracteristici structurale tridimensionale specifice, precum şi caracteristici specifice de încărcare. Epitopii pot fi formaţi atât din reziduuri contigue şi/sau necontigue juxtapuse (de exemplu, aminoacizi, nucleotide, zaharuri, fracţiune lipidică) ale moleculei ţintă. Epitopii formaţi din reziduuri contigue (de exemplu aminoacizi, nucleotide, zaharuri, fracţiune lipidică) sunt de obicei păstraţi la expunerea la solvenţi denaturaţi, în timp ce epitopii formaţi prin pliere terţiară sunt pierduţi în mod obişnuit la tratamentul cu solvenţi denaturaţi. Un epitop poate include, dar nu este limitat la, cel puţin 3, cel puţin 5 sau 8-10 reziduuri (de exemplu, aminoacizi sau nucleotide). În unele exemple un epitop este mai mic de 20 de reziduuri (de exemplu, aminoacizi sau nucleotide) în lungime, mai mic de 15 reziduuri sau mai mic de 12 reziduuri. Doi anticorpi pot lega acelaşi epitop în interiorul unui antigen dacă prezintă o legare competitivă pentru antigen. În unele exemple de realizare, un epitop poate fi identificat de o anumită distanţă minimă faţă de un reziduu CDR pe molecula de legare a antigenului. În unele exemple de realizare, un epitop poate fi identificat de distanţa de mai sus şi este limitat suplimentar la acele reziduuri implicate într-o legătură (de exemplu, o legătură de hidrogen) între un reziduu de anticorp şi un reziduu de antigen. Un epitop poate fi identificat şi prin diverse scanări, de exemplu, o scanare cu alanină sau cu arginină poate indica una sau mai multe reziduuri cu care molecula de legare a antigenului poate interacţiona. Cu excepţia cazului în care este specificat explicit, un set de reziduuri ca epitop nu exclude alte reziduuri din a face parte din epitopul pentru un anumit anticorp. În schimb, prezenţa unui astfel de set desemnează o serie minimă (sau un set de specii) de epitopi. Astfel, în unele exemple de realizare, un set de reziduuri identificate ca un epitop desemnează un epitop minim de relevanţă pentru antigen, nu o listă exclusivă de reziduuri pentru un epitop pe un antigen.

Un „epitop neliniar" sau „epitop conformațional" cuprinde polipeptide necontigue, aminoacizi și/sau zaharuri din proteina antigenică, la care un anticorp specific se leagă de epitop. În unele exemple de realizare, cel puțin unul dintre reziduuri va fi necontiguu cu celelalte reziduuri observate ale epitopului; totuși, unul sau mai multe reziduuri pot fi, de asemenea, contigue cu celelalte reziduuri.

Un „epitop liniar" cuprinde polipeptide, aminoacizi și/sau zaharuri contigue din proteina antigenică, la care un anticorp specific se leagă de epitop. Se observă că, în unele exemple de realizare, nu fiecare dintre reziduurile din epitopul liniar trebuie să fie direct legat (sau implicat într-o legătură) cu anticorpul. În unele exemple de realizare, epitopii liniari pot fi din imunizări cu o peptidă care a constat efectiv din secvența epitopului liniar sau din secțiunile structurale ale unei proteine care sunt relativ izolate de restul proteinei (astfel încât anticorpul să poată interacționa, cel puțin în primul rând) doar cu acea secțiune de secvență.

Termenul „anticorp" din prezentul este utilizat în cel mai larg sens și înglobează diverse structuri de anticorpi, incluzând, dar fără a se limita la anticorpi monoclonali, anticorpi policlonali, anticorpi multispecifici (de exemplu, anticorpi bispecifici (precum anticorpi de angrenare celule T specifice) și anticorpi trispecifici) și fragmente de anticorpi atât timp cât aceștia prezintă activitatea dorită de legare cu antigenul.

Termenul anticorp include, dar nu se limitează la fragmente care sunt capabile să se lege un antigen, cum ar fi Fv, Fv cu un singur lanț (scFv), Fab, Fab', di-scFv, sdAb (anticorp cu un singur domeniu) și $(Fab')_2$ (inclusiv un $F(ab')_2$ legat chimic). Digestia papainei a anticorpilor produce două fragmente identice de legare a antigenului, denumite fragmente „Fab", fiecare cu un singur situs de legare a antigenului și un fragment „Fc" rezidual, al cărui nume reflectă capacitatea sa de a se cristaliza rapid. Tratamentul cu pepsină produce un fragment $F(ab')_2$ care are două situsuri de combinare a antigenului și este capabil în continuare să lege încrucișat antigenul. Termenul anticorp include, de asemenea, fără limitare la, anticorpi himerici, anticorpi umanizați și anticorpi de la diferite specii, cum ar fi șoarece, om, macac cu coadă lungă *etc.* Mai mult, pentru toate constructele de anticorpi prevăzute aici, sunt considerate și variante având secvențe de la alte organisme. Astfel, dacă este dezvăluită o versiune umană a unui anticorp, o persoană de specialitate în domeniu va aprecia cum să transforme anticorpul pe bază de secvență umană într-o secvență de șoarece, șobolan, pisică, câine, cal etc. Fragmentele de anticorpi includ, de asemenea, orice orientare a scFv cu un singur lanț, di-scFv în tandem, diacorpi, tri-sdcFv în tandem, minicorpi etc. Fragmentele de anticorpi includ, de asemenea, nanocorpi (sdAb, un anticorp având un singur domeniu monomeric, precum o pereche de domenii variabile ale lanțurilor grele, fără un lanț ușor). Un fragment de anticorp poate fi denumit ca fiind o specie specifică în unele exemple de realizare (de exemplu, scFv uman sau un scFv de șoarece). Acesta desemnează secvențele a cel puțin unei părți din regiunile non-CDR, și nu sursa constructului.

Termenul „anticorp monoclonal" se referă la un anticorp al unei populații în mod substanțial omogene de anticorpi, adică anticorpii individuali care cuprind populația sunt identici, cu excepția mutațiilor ce pot apărea în mod natural care pot fi prezente în cantități mai mici. Anticorpii monoclonali sunt extrem de specifici, fiind direcționați împotriva unui singur situs antigenic. Mai mult, în contrast cu preparatele de anticorpi policlonali, care includ de obicei anticorpi diferiți direcționați împotriva determinanților diferiți (epitopi), fiecare anticorp monoclonal este direcționat împotriva unui singur determinant de pe antigen. Astfel, o probă de anticorpi monoclonali se poate lega de același epitop pe antigen. Adjectivul „monoclonal" indică trăsătura anticorpului de a fi obținut de la o populație în mod substanțial omogenă de anticorpi și nu trebuie interpretat ca necesitând producția de anticorpi prin orice metodă particulară. De exemplu, anticorpii monoclonali pot fi produși prin metoda de hibridom descrisă mai întâi de Kohler și Milstein, 1975, Nature 256:495 sau pot fi produși prin metode de ADN recombinant, cum ar fi cele descrise în Brevetul US nr. 4.816.567. Anticorpii monoclonali pot fi, de asemenea, izolați din biblioteci fage generate folosind tehnicile descrise în McCafferty et al., 1990, Nature 348:552-554, de exemplu.

Termenul „CDR" denotă o regiune care determină complementaritatea, așa cum este definită prin cel puțin o manieră de identificare pentru o persoană de specialitate în domeniu. În unele exemple de realizare, CDR pot fi definite în conformitate cu oricare dintre schemele de numerotare Chothia, schema de numerotare Kabat, o combinație între Kabat și Chothia, definiția AbM, definiția de contact și/sau o combinație de definiții ale Kabat, Chothia AbM și/sau de contact. Exemple de CDR (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 și CDR-H3) apar la reziduurile de aminoacizi 24-34 ale L1, 50-56 ale L2, 89-97 ale L3, 31-35B ale H1, 50-65 ale H2 și 95-102 ale H3. (Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)). Definiția AbM poate include, de exemplu, CDR (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 și CDR-H3) la reziduurile de aminoacizi 24-34 ale L1, 50-56 ale L2, 89-97 ale L3, H26-H35B ale H1, 50-58 ale H2 și 95-102 ale H3. Definiția de contact poate include, de exemplu, CDR (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 și CDR-H3) la reziduurile de aminoacizi 30-36 ale L1, 46-55 ale L2, 89-96 ale L3, 30-35 ale H1, 47-58 ale H2 și 93-101 ale H3. Definiția Chothia poate include, de exemplu, CDR (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 și CDR-H3) la reziduurile de aminoacizi 24-34 ale L1, 50-56 ale L2, 89-97 ale L3, 26-32...34 ale H1, 52-56 ale H2 și 95-102 ale H3. De asemenea, pot fi prevăzute CDR așa cum se arată în oricare una sau mai multe din figurile însoțitoare. Cu excepția CDR1 în V_H, în general, CDR cuprind

reziduurile de aminoacizi care formează buclele hipervariabile. Diferitele CDR dintr-un anticorp pot fi denumite prin numărul şi tipul de lanţ corespunzător, incluzând, dar fără limitare: a) CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3; b) CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 şi CDRH3; c) LCDR-1, LCDR-2, LCDR-3, HCDR-1, HCDR-2 şi HCDR-3; sau d) LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 şi HCDR3; etc. Termenul „CDR" este utilizat aici pentru a cuprinde şi HVR sau o „regiune hipervariabilă", inclusiv bucle hipervariabile. Exemple de bucle hipervariabile au loc la reziduurile de aminoacizi 26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2) şi 96-101 (H3). (Chothia şi Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987).)

Termenul „regiune variabilă a lanţului greu" aşa cum este utilizat aici se referă la o regiune care cuprinde cel puţin trei CDR ale lanţului greu. În unele exemple de realizare, regiunea variabilă a lanţului greu include cele trei CDR şi cel puţin FR2 şi FR3. În unele exemple de realizare, regiunea variabilă a lanţului greu include cel puţin lanţul greu HCDR1, cadrul (FR) 2, HCDR2, FR3 şi HCDR3. În unele exemple de realizare, o regiune variabilă a lanţului greu cuprinde de asemenea cel puţin o porţiune a unui FR1 şi/sau cel puţin o porţiune a unui FR4.

Termenul „regiune constantă a lanţului greu" aşa cum este utilizat aici, se referă la o regiune care cuprinde cel puţin trei domenii constante ale lanţului greu, C_H1, C_H2 şi C_H3. Desigur, deleţiile şi modificările fără alterarea funcţiilor în cadrul domeniilor sunt cuprinse în domeniul de aplicare a termenului „regiune constantă a lanţului greu", cu excepţia cazului în care se specifică altfel. Exemple nelimitative de regiuni constante ale lanţului greu includ γ, δ şi α. Exemple nelimitative de regiuni constante ale lanţului greu includ, de asemenea, ε şi μ. Fiecare regiune constantă a lanţului greu corespunde unui izotip de anticorpi. De exemplu, un anticorp care cuprinde o regiune constantă γ este un anticorp IgG, un anticorp care cuprinde o regiune constantă δ este un anticorp IgD şi un anticorp care cuprinde o regiune constantă α este un anticorp IgA. În plus, un anticorp care cuprinde o regiune constantă μ este un anticorp IgM şi un anticorp care cuprinde o regiune constantă ε este un anticorp IgE. Anumite izotipuri pot fi subdivizate suplimentar în subclase. De exemplu, anticorpii IgG includ, dar nu se limitează la, anticorpi IgG1 (cuprinzând o regiune constantă γ_1), IgG2 (cuprinzând o regiune constantă γ_2), IgG3 (cuprinzând o regiune constantă γ_3) şi IgG4 (cuprinzând o regiune constantă γ_4); anticorpii IgA includ, dar nu se limitează la, anticorpi IgA1 (cuprinzând o regiune constantă α_1) şi IgA2 (cuprinzând o regiune constantă α_2); şi anticorpii IgM includ, dar nu se limitează la, IgM1 şi IgM2.

Termenul „lanţ greu" aşa cum este utilizat aici se referă la o polipeptidă care cuprinde cel puţin o regiune variabilă a lanţului greu, cu sau fără o secvenţă lider. În unele exemple de realizare, un lanţ greu cuprinde cel puţin o porţiune a unei regiuni constante a lanţului greu. Termenul „lanţ greu cu lungime completă" aşa cum este utilizat aici se referă la o polipeptidă care cuprinde o regiune variabilă a lanţului greu şi o regiune constantă a lanţului greu, cu sau fără o secvenţă lider.

Termenul „regiune variabilă a lanţului uşor" aşa cum este utilizat aici se referă la o regiune care cuprinde cel puţin trei CDR ale lanţului uşor. În unele exemple de realizare, regiunea variabilă a lanţului uşor include cele trei CDR şi cel puţin FR2 şi FR3. În unele exemple de realizare, regiunea variabilă a lanţului uşor include cel puţin lanţul uşor LCDR1, cadrul (FR) 2, LCDR2, FR3 şi LCDR3. De exemplu, o regiune variabilă a lanţului uşor poate cuprinde un lanţ uşor CDR1, cadrul (FR) 2, CDR2, FR3 şi CDR3. În unele exemple de realizare, o regiune variabilă a lanţului uşor cuprinde de asemenea cel puţin o porţiune a unui FR1 şi/sau cel puţin o porţiune a unui FR4.

Termenul „regiune constantă a lanţului uşor" aşa cum este utilizat aici se referă la o regiune care cuprinde un domeniu constant al lanţului uşor, C_L. Exemple nelimitative de regiuni constante ale lanţului uşor includ λ şi κ. Desigur, deleţiile şi modificările fără alterarea funcţiilor în cadrul domeniilor sunt cuprinse în domeniul de aplicare a termenului „regiune constantă a lanţului uşor", cu excepţia cazului în care se specifică altfel.

Termenul „lanţ uşor" aşa cum este utilizat aici se referă la o polipeptidă care cuprinde cel puţin o regiune variabilă a lanţului uşor, cu sau fără o secvenţă lider. În unele exemple de realizare, un lanţ uşor cuprinde cel puţin o porţiune a unei regiuni constante a lanţului uşor. Termenul „lanţ uşor cu lungime completă" aşa cum este utilizat aici se referă la o polipeptidă care cuprinde o regiune variabilă a lanţului uşor şi o regiune constantă a lanţului uşor, cu sau fără o secvenţă lider.

Un „cadru uman acceptor" în scopurile prezentului document este un cadru care cuprinde secvenţa de aminoacizi a unui cadru al domeniului variabil al lanţului uşor (V_L) a unui cadru al domeniului variabil al lanţului greu (V_H) derivat dintr-un cadru de imunoglobulină umană sau un cadru de consens uman, conform definiţiei de mai jos. Un cadru uman acceptor derivat dintr-un cadru de imunoglobulină umană sau un cadru de consens uman poate cuprinde aceeaşi secvenţă de aminoacizi a acestuia sau poate conţine modificări ale secvenţei de aminoacizi. În unele exemple de realizare, numărul de modificări ale aminoacizilor este de 10 sau mai mic, 9 sau mai mic, 8 sau mai mic, 7 sau mai mic, 6 sau mai mic, 5 sau mai mic, 4 sau mai mic, 3 sau mai mic sau 2 sau mai mic. În unele exemple de realizare, cadrul uman acceptor V_L este identic ca secvenţă cu secvenţa cadrului imunoglobulinei umane V_L sau cu secvenţa cadrului de consens uman.

„Afinitate" se referă la puterea însumată totală a interacţiunilor necovalente între un singur situs de legare a moleculei (de exemplu, un anticorp) şi partenerul său de legare (de exemplu, un antigen). Afinitatea unei molecule X pentru partenerul său Y poate fi reprezentată în general de constanta de disociere (K_D). Afinitatea poate fi măsurată prin metode comune cunoscute în stadiul tehnicii (de exemplu, ELISA K_D, KinExA, interferometrie de biostrat (BLI) şi/sau dispozitive de rezonanţă plasmonică de suprafaţă (cum ar fi un dispozitiv BIAcore®), inclusiv cele descrise în prezentul document).

Termenul „K_D", aşa cum este utilizat aici, se referă la constanta de disociere de echilibru a unei interacţiuni anticorp-antigen.

În unele exemple de realizare, „K_D," „K_d," „Kd" sau „valoarea Kd" a anticorpului este măsurată utilizând analize de rezonanţă plasmonică de suprafaţă folosind un BIACORE®-2000 sau un BIACORE®-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, N.J.) la 25 °C cu cipuri CM5 imobilizate de antigen la ~10 unităţi de răspuns (RU). Pe scurt, cipurile biosenzori din dextran carboximetilat (CM5, BIACORE, Inc.) sunt activate cu hidroclorură de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimidă (EDC) şi N-hidroxisuccinimidă (NHS) conform instrucţiunilor furnizorului. Antigenul este diluat cu 10 mM de acetat de sodiu, pH 4,8, până la 5 µg/ml (~0,2 µM) înainte de injectare, la un debit de 5 µl/minut, pentru a obţine aproximativ 10 unităţi de răspuns (RU) de proteină cuplată. După injectarea antigenului, 1 M etanolamină este injectată pentru a bloca grupările nereacţionate. Pentru măsurători cinetice, diluţiile serice de polipeptidă, de exemplu, anticorp cu lungime completă, sunt injectate în PBS cu 0,05% tensioactiv TWEEN-20™ (PBST) la 25 °C la un debit de aproximativ 25 µL/min. Ratele de asociere (k_{activ}) şi ratele de disociere ($k_{inactiv}$) se calculează utilizând un model simplu de legare Langmuir unu-la-unu (software de evaluare BIACORE® versiunea 3.2) prin potrivirea simultană a senzogramelor de asociere şi disociere. Constanta de disociere de echilibru (K_d) este calculată ca raportul k_{oprit}/k_{pornit}. *A se vedea, de exemplu*, Chen *et al.*, *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999). Dacă rata de activitate (on-rate) depăşeşte 10^6 $M^{-1}s^{-1}$ la analiza de rezonanţă plasmonică de suprafaţă, atunci rata de activitate poate fi determinată utilizând o tehnică de stingere fluorescentă care măsoară creşterea sau scăderea intensităţii emisiei fluorescente (excitaţie=295 nm; emisie=340 nm; 16 nm trecere bandă) la 25 °C a 20 nM anticorp anti-antigen în PBS, pH 7,2, în prezenţa concentraţiilor în creştere de antigen, aşa cum este măsurat într-un spectrometru, precum un spectrofometru echipat cu opritor de flux (Aviv Instruments) sau un SLM-AMINCO™ seria 8000 (ThermoSpectronic) cu o cuvă amestecată.

În unele exemple de realizare, diferenţa dintre cele două valori menţionate (de exemplu, valorile K_d) este în mod substanţial aceeaşi, de exemplu, mai mică de aproximativ 50%, mai mică de aproximativ 40%, mai mică de aproximativ 30%, mai mică de aproximativ 20% şi/sau mai mică de aproximativ 10% în funcţie de valoarea de referinţă/comparativă.

În unele exemple de realizare, diferenţa dintre cele două valori menţionate (de exemplu, valorile K_d) este în mod substanţial diferită, de exemplu, mai mare de aproximativ 10%, mai mare de aproximativ 20%, mai mare de aproximativ 30%, mai mare de aproximativ 40% şi/sau mai mare de aproximativ 50% în funcţie de valoarea pentru molecula de referinţă/comparativă.

„Rezonanţa plasmonică de suprafaţă" denotă un fenomen optic care permite analiza interacţiunilor biospecifice în timp real prin detectarea modificărilor concentraţiilor de proteine în cadrul unei matrice biosenzor, de exemplu, utilizând sistemul BIAcore™ (BIAcore International AB, o companie GE Healthcare, Uppsala, Suedia şi Piscataway, N.J.). Pentru descrieri suplimentare, consultaţi Jonsson et al. (1993) Ann. Biol. Clin. 51:19-26.

„Interferometria de biostrat" se referă la o tehnică analitică optică care analizează modelul de interferenţă a luminii reflectate dintr-un strat de proteină imobilizată pe un vârf de biosenzor şi un strat interior de referinţă. Schimbări ale numărului de molecule legate de vârful biosenzorului cauzează modificări ale modelului de interferenţă care poate fi măsurat în timp real. Un exemplu nelimitativ de dispozitiv pentru interferometria de biostrat este sistemul ForteBio Octet® RED96 (Pall Corporation). *A se vedea, de exemplu,* Abdiche et al., 2008, Anal. Biochem. 377: 209-277.

Termenul „k_{activ}", aşa cum este utilizat aici, se referă la constanta ratei de asociere a unui anticorp la un antigen. Mai specific, constantele de rată (k_{activ} şi $k_{inactiv}$) şi constantele de disociere de echilibru sunt măsurate folosind IgG (bivalent) cu antigen PD-1 monovalent. „K_{activ}", „k_{activ}", „constanta ratei de asociere", sau „ka" se utilizează interschimbabil în acest document. Valoarea indică rata de legare a unei proteine de legare la antigenul său ţintă sau rata de formare a unui complex între un anticorp şi antigen, ilustrată prin ecuaţia: Anticorp(„Ab")+Antigen(„Ag")→Ab-Ag. Termenul „$k_{inactiv}$", aşa cum este utilizat aici, se referă la constanta ratei de disociere a unui anticorp din complexul anticorp/antigen. $k_{inactiv}$ este, de asemenea, denotat cu „$K_{inactiv}$" sau „constanta ratei de disociere". Această valoare indică rata de disociere a unui anticorp de la antigenul său ţintă sau separarea complexului Ab-Ag în timp în anticorp şi antigen liberi, conform ecuaţiei:

Ab+Ag←Ab-Ag.

Termenul „activitate biologică” se referă la oricare una sau mai multe proprietăţi biologice ale unei molecule (fie prezente în mod natural, aşa cum se găsesc *in vivo*, sau furnizate sau activate prin mijloace recombinante). Proprietăţile biologice includ, dar nu se limitează la, legarea unui receptor, inducerea proliferării celulelor, inhibarea creşterii celulare, inducerea altor citokine, inducerea apoptozei şi activitate enzimatică. În unele exemple de realizare, activitatea biologică a unei proteine PD-1 include, de exemplu, promovarea apoptozei în celulele T specifice antigenului, reducerea apoptozei în celulele T reglatoare (Treg), inhibarea activării celulelor T, inhibarea proliferării celulelor T şi facilitarea anergiei sau epuizării celulelor T.

Un anticorp „maturat de afinitate” se referă la un anticorp cu una sau mai multe modificări ale unuia sau mai multor CDR, comparativ cu un anticorp părinte care nu posedă astfel de modificări, astfel de modificări având ca rezultat o îmbunătăţire a afinităţii anticorpului pentru antigen.

Un „anticorp himeric” aşa cum este utilizat aici se referă la un anticorp în care o porţiune a lanţului greu şi/sau uşor este derivată dintr-o sursă sau specie particulară, în timp ce cel puţin o parte din restul lanţului greu şi/sau uşor este derivată dintr-o sursă sau specie diferită. În unele exemple de realizare, un anticorp himeric se referă la un anticorp care cuprinde cel puţin o regiune variabilă dintr-o primă specie (cum ar fi şoarece, şobolan, macac cu coadă lungă *etc.*) şi cel puţin o regiune constantă de la o a doua specie (cum ar fi om, maca cu coadă lungă *etc.*). În unele exemple de realizare, un anticorp himeric cuprinde cel puţin o regiune variabilă de şoarece şi cel puţin o regiune constantă umană. În unele exemple de realizare, un anticorp himeric cuprinde cel puţin o regiune variabilă de la macac cu coadă lungă şi cel puţin o regiune constantă umană. În unele exemple de realizare, toate regiunile variabile ale unui anticorp himeric provin de la o primă specie şi toate regiunile constante ale anticorpului himeric provin de la o a doua specie. Constructul himeric poate fi de asemenea un fragment funcţional, aşa cum este menţionat mai sus.

Un „anticorp umanizat” aşa cum este utilizat aici se referă la un anticorp în care cel puţin un aminoacid într-o regiune cadru a unei regiuni variabile non-umane a fost înlocuit cu aminoacidul corespunzător dintr-o regiune variabilă umană. În unele exemple de realizare, un anticorp umanizat cuprinde cel puţin o regiune constantă umană sau fragment al acesteia. În unele exemple de realizare, un anticorp umanizat este un fragment de anticorp, cum ar fi Fab, un scFv, un $(Fab')_2$ *etc.* Termenul umanizat denotă, de asemenea, forme de anticorpi non-umani (de exemplu, murini) care sunt imunoglobuline himerice, lanţuri imunoglobulinice sau fragmente ale acestora (cum ar fi Fv, Fab, Fab', $F(ab')_2$ sau alte subsecvenţe de legare la antigen ale anticorpilor) care conţin secvenţa minimă a imunoglobulinei non-umane. Anticorpii umanizaţi pot include imunoglobulinele umane (anticorp beneficiar) în care reziduurile de la o regiune de determinare complementară (CDR) a beneficiarului sunt înlocuite de reziduuri de la un CDR de la o specie non-umană (anticorp donator), precum şoarece, şobolan sau iepure având specificitatea, afinitatea şi capacitatea dorite. În unele cazuri, reziduurile din regiunea cadru Fv (FR) ale imunoglobulinei umane sunt înlocuite de reziduurile non-umane corespunzătoare. În plus, anticorpul umanizat poate cuprinde reziduuri care nu se regăsesc nici anticorpul beneficiar, nici în CDR importat sau în secvenţe cadru, dar sunt incluse pentru a rafina şi optimiza suplimentar performanţa anticorpilor. În general, anticorpul umanizat poate cuprinde în mod substanţial toate dintre cel puţin unul şi, în mod tipic, două domenii variabile, în care toate sau substanţial toate regiunile CDR corespund celor ale imunoglobulinei non-umane şi toate sau substanţial toate regiunile FR sunt cele ale unei secvenţe consens a imunoglobulinei umane. În unele exemple de realizare, anticorpul umanizat poate cuprinde, de asemenea, cel puţin o porţiune a unei regiuni sau domeniu constant al imunoglobulinei (Fc), în mod tipic, al imunoglobulinei umane. Alte forme de anticorpi umanizaţi au una sau mai multe CDR (CDR L1, CDR L2, CDR L3, CDR H1, CDR H2 şi/sau CDR H3) care sunt modificate în raport cu anticorpul original, care sunt denumite, de asemenea, una sau mai multe CDR „derivate din” una sau mai multe CDR din anticorpul iniţial. Aşa cum se va aprecia, o secvenţă umanizată poate fi identificată de secvenţa sa principală şi nu denotă neapărat procesul prin care a fost creat anticorpul.

Un „anticorp cu grefă CDR” aşa cum este utilizat aici se referă la un anticorp umanizat în care una sau mai multe regiuni de determinare a complementarităţii (CDR) ale unei prime specii (non-umane) au fost grefate pe regiunile cadru (FR) ale unei a doua specii (umane).

Un „anticorp uman” aşa cum este utilizat aici înglobează anticorpi produşi la oameni, anticorpi produşi la animale non-umane care cuprind gene ale imunoglobulinei umane, cum ar fi şoarecii XenoMouse® şi anticorpi selectaţi folosind metode in vitro, cum ar fi afişarea fagelor (Vaughan et al., 1996, Nature Biotechnology, 14:309-314; Sheets et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 95:6157-6162; Hoogenboom şi Winter, 1991, J. Mol. Biol., 227:381; Marks et al., 1991, J. Mol. Biol., 222:581), unde repertoriul de anticorpi este bazat pe o secvenţă a imunoglobulină umană. Termenul „anticorp uman” denotă genul secvenţelor care sunt secvenţe umane. Astfel, termenul nu desemnează procesul prin care a fost creată anticorpul, ci genul secvenţelor relevante.

O „regiune Fc funcţională” posedă o „funcţie efectoare” a unei regiuni Fc cu secvenţă nativă. Exemple de „funcţii efectoare” includ legarea receptorului Fc; legarea C1q; CDC; ADCC; fagocitoză; reglarea descendentă a receptorilor de suprafaţă celulară (de exemplu, receptor de celule B; BCR) *etc.* Astfel

de funcţii efectoare necesită în general ca regiunea Fc să fie combinată cu un domeniu de legare (de exemplu, un domeniu variabil de anticorpi) şi poate fi evaluat utilizând diverse analize.

O „regiune Fc cu secvenţă nativă" cuprinde o secvenţă de aminoacizi identică secvenţei de aminoacizi a unei regiuni Fc care se găseşte în natură. Regiunile Fc umane cu secvenţă nativă includ o regiune Fc umană a IgG1 umane cu secvenţă nativă (alotipuri non-A şi A); o regiune Fc a IgG2 umane cu secvenţă nativă; o regiune Fc a IgG3 umane cu secvenţă nativă; şi o regiune Fc a IgG4 cu secvenţă nativă, precum şi variante naturale ale acestora.

O „regiune Fc variantă" cuprinde o secvenţă de aminoacizi care diferă de cea a unei regiuni Fc cu secvenţă nativă în baza a cel puţin unei modificări a aminoacizilor. În unele exemple de realizare, o „regiune Fc variantă" cuprinde o secvenţă de aminoacizi care diferă de cea a unei regiuni Fc cu secvenţă nativă în baza a cel puţin unei modificări a aminoacizilor, reţinând totuşi cel puţin o funcţie efectoare a regiunii Fc cu secvenţă nativă. În unele exemple de realizare, regiunea Fc variantă are cel puţin o substituţie de aminoacizi comparativ cu o regiune Fc cu secvenţă nativă sau cu regiunea Fc a polipeptidei mamă, de exemplu, de la aproximativ unu la aproximativ zece substituţii de aminoacizi, şi de preferinţă, de la aproximativ unu la aproximativ cinci substituţii de aminoacizi într-o regiune Fc cu secvenţă nativă sau în regiunea Fc a polipeptidei mamă. În unele exemple de realizare, regiunea Fc variantă de aici va avea o identitate de secvenţă de cel puţin aproximativ 80% cu o regiune Fc cu secvenţă nativă şi/sau cu o regiune Fc a unei polipeptide mamă, cel puţin aproximativ 90% identitate a secvenţei cu aceasta, cel puţin aproximativ 95%, cel puţin aproximativ 96%, cel puţin aproximativ 97%, cel puţin aproximativ 98% sau cel puţin aproximativ 99% identitate a secvenţei cu aceasta.

„Receptor Fc" sau „FcR" descrie un receptor care se leagă de regiunea Fc a unui anticorp. În unele exemple de realizare, un FcγR este un FcR uman nativ. În unele exemple de realizare, un FcR este unul care leagă un anticorp IgG (un receptor gamma) şi include receptori din subclasele FcγRI, FcγRII şi FcγRIII, inclusiv variante alelice şi forme matisate alternativ ale acelor receptori. Receptorii FcγRII includ FcγRIIA (un „receptor de activare") şi FcγRIIB (un „receptor de inhibare"), care au secvenţe de aminoacizi similare care diferă în principal în domeniile citoplasmice ale acestora. Receptorul de activare FcγRIIA conţine un motiv de activare imunoreceptor pe bază de tirozină (ITAM) în domeniul său citoplasmatic. Receptorul de inhibare FcγRIIB conţine un motiv de inhibare imunoreceptor pe bază de tirozină (ITIM) în domeniul său citoplasmatic (*a se vedea, de exemplu,* Daeron, Annu. Rev. Immunol. 15:203-234 (1997)). FcR sunt revizuite, de exemplu, în Ravetch şi Kinet, Annu. Rev. Immunol 9:457-92 (1991); Capel et al., Immunomethods 4:25-34 (1994); and de Haas et al., J. Lab. Clin. Med. 126:330-41 (1995). Alte FcR, inclusiv cele care vor fi identificate în viitor, sunt cuprinse în termenul „FcR" din prezentul document.

Termenul „receptor Fc" sau „FcR" include, de asemenea, receptorul neonatal, FcRn, care este responsabil pentru transferul IgG materne către făt (Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976) şi Kim et al., J. Immunol. 24:249 (1994)) şi pentru reglarea homeostazei imunoglobulinelor. Sunt cunoscute metode de măsurare a legării de FcRn (*a se vedea, de exemplu,* Ghetie şi Ward., Immunol. Today 18(12):592-598 (1997); Ghetie et al., Nature Biotechnology, 15(7):637-640 (1997); Hinton et al., J. Biol. Chem. 279(8):6213-6216 (2004); WO 2004/92219 (Hinton et al.).

„Funcţii efectoare" se referă la activităţile biologice atribuite regiunii Fc a unui anticorp, care variază cu izotipul anticorpului. Exemple de funcţii efectoare ale anticorpilor includ: legarea Clq şi citotoxicitatea dependentă de complement (CDC); legarea receptorului Fc; citotoxicitatea mediată celular dependentă de anticorpi (ADCC); fagocitoză; reglarea descendentă a receptorilor de suprafaţă celulară (de exemplu, receptor de celule B) şi activarea celulelor B.

„Celulele efectoare umane" sunt leucocite care exprimă unul sau mai mulţi FcR şi îndeplinesc funcţii efectoare. În unele exemple de realizare, celulele exprimă cel puţin FcγRIII şi îndeplinesc funcţia(iile) ADCC efectoare. Exemple de leucocite umane care mediază ADCC includ celule mononucleare din sângele periferic (PBMC), celule natural killer (NK), monocite, celule T citotoxice şi neutrofile. Celulele efectoare pot fi izolate de la o sursă nativă, de exemplu, din sânge.

„Citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi" sau „ADCC" se referă la o formă de citotoxicitate în care Ig legată pe receptorii Fc (FcR) prezenţi pe anumite celule citotoxice (de exemplu, celulele NK, neutrofile şi macrofage) permite acestor celule efectoare citotoxice să se lege în mod specific de o celulă ţintă purtătoare de antigen şi să omoare ulterior celula ţintă cu citotoxine. Celulele primare pentru medierea ADCC, celulele NK, exprimă FcγRIII doar, în timp ce monocitele exprimă FcγRI, FcγRII şi FcγRIII. Exprimarea FcR pe celulele hematopoietice este rezumată în Tabelul 3 de la pagina 464 din Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol 9:457-92 (1991). Pentru a evalua activitatea ADCC a unei molecule de interes, o analiză in vitro ADCC, cum ar fi cea descrisă Brevetul US Nr. 5,500,362 sau 5,821,337 sau Brevetul US Nr. 6,737,056 (Presta), poate fi realizată. Celule efectoare utile pentru aceste analize includ celule PBMC şi NK. Alternativ sau suplimentar, activitatea ADCC a moleculei de interes poate fi evaluată in vivo, de exemplu, într-un model animal, cum ar fi cele dezvăluite în Clynes et al. Proc. Natl. Acad. Sci. (SUA) 95:652-656 (1998). Variantele de polipeptidă suplimentare cu secvenţe de aminoacizi modificate ale

regiunii Fc (polipeptide cu o regiune Fc variantă) şi o activitate ADCC crescută sau scăzută sunt descrise, de exemplu, în Brevetul US Nr. 7,923,538 şi Brevetul US Nr. 7,994,290.

„Citotoxicitate dependentă de complement" sau „CDC" se referă la liza unei celule ţintă în prezenţa unui complement. Activarea căii complementului clasic este iniţiată de legarea primei componente a sistemului de complement (C1q) la anticorpi (din subclasa corespunzătoare), care sunt legaţi de antigenul lor înrudit. Pentru a evalua activarea complementului, o analiză CDC, de exemplu, aşa cum este descris în Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202:163 (1996), poate fi efectuată. Variantele de polipeptidă cu secvenţe de aminoacizi modificate ale regiunii Fc (polipeptide cu o regiune Fc variantă) şi capacitate de legare a C1q crescută sau scăzută sunt descrise, de exemplu, în Brevetul US Nr. 6,194,551 B1, Brevetul US No. 7,923,538, Brevetul US nr. 7,994,290 şi WO 1999/51642. A se vedea de asemenea, de exemplu, Idusogie et al., J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000).

O variantă de polipeptidă cu afinitate de legare FcR sau activitate ADCC „modificată" este una care are o activitate de legare a FcR şi/sau activitate ADCC fie îmbunătăţită, fie diminuată în comparaţie cu o polipeptidă mamă sau cu o polipeptidă care cuprinde o regiune Fc cu secvenţă nativă. Varianta de polipeptidă care „prezintă o legare crescută" de un FcR leagă cel puţin un FcR cu o afinitate mai bună decât polipeptida mamă. Varianta de polipeptidă care „prezintă o legare scăzută" de un FcR leagă cel puţin un FcR cu o afinitate mai scăzută decât o polipeptidă mamă. Asemenea variante care prezintă o legare scăzută cu un FcR pot avea o legătură foarte mică sau deloc apreciabilă cu un FcR, de exemplu, legarea de 0-20% la FcR comparativ cu o regiune Fc cu secvenţă nativă.

Varianta de polipeptidă care „mediază mai eficient citotoxicitatea mediată celular dependentă de anticorp (ADCC) în prezenţa celulelor efectoare umane" decât un anticorp mamă este una care in vitro sau in vivo este mai eficientă în a media ADCC, atunci când cantitatea de variantă de polipeptidă şi anticorpi mamă utilizată în analiză este în esenţă aceeaşi. În general, astfel de variante vor fi identificate utilizând analiza in vitro ADCC conform celor dezvăluite aici, dar alte analize sau metode pentru determinarea activităţii ADCC, de exemplu, într-un model animal *etc.,* sunt avute în vedere.

Termenul „substanţial similar" sau „substanţial acelaşi", aşa cum este utilizat aici, denotă un grad suficient de ridicat de similaritate între două sau mai multe valori numerice, astfel încât o persoană de specialitate în domeniu ar considera diferenţa între cele două sau mai multe valori ca a nu avea sau a avea puţină însemnătate biologică şi/sau statistică în contextul caracteristicii biologice măsurate de valoarea menţionată. În unele exemple de realizare, cele două sau mai multe valori în mod substanţial similare diferă cu nu mai mult de aproximativ oricare dintre 5%, 10%, 15%, 20%, 25% sau 50%.

Sintagma „substanţial diferită", aşa cum este utilizată aici, denotă un grad suficient de ridicat de diferenţă între două valori numerice, astfel încât o persoană de specialitate în domeniu ar considera diferenţa dintre cele două valori ca având o semnificaţie statistică în contextul caracteristicii biologice măsurate prin valorile menţionate. În unele exemple de realizare, cele două valori numerice în mod substanţial diferite diferă cu mai mult de aproximativ oricare dintre 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% sau 100%.

Sintagma „substanţial redusă", aşa cum este utilizată aici, denotă un grad suficient de ridicat de reducere între o valoare numerică şi o valoare numerică de referinţă, astfel încât o persoană de specialitate în domeniu ar considera diferenţa dintre cele două valori ca având o semnificaţie statistică în contextul caracteristicii biologice măsurate prin valorile menţionate. În unele exemple de realizare, valorile numerice în mod substanţial reduse sunt reduse cu mai mult de aproximativ oricare dintre 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% sau 100% în comparaţie cu valoarea de referinţă.

Termenul „secvenţă lider" se referă la o secvenţă de reziduuri de aminoacizi localizate la terminalul N al unei polipeptide care facilitează secreţia unei polipeptide dintr-o celulă de mamifer. O secvenţă lider poate fi clivată la exportul polipeptidei din celula de mamifer, formând o proteină matură. Secvenţele lider pot fi naturale sau sintetice, iar acestea pot fi heteroloage sau omoloage proteinei la care se ataşează.

O polipeptidă cu „secvenţă nativă" cuprinde o polipeptidă având aceeaşi secvenţă de aminoacizi ca şi polipeptida găsită în natură. Astfel, polipeptida cu secvenţă nativă poate avea secvenţa de aminoacizi a polipeptidei disponibile în stare naturală de la orice mamifer. Astfel de polipeptidă cu secvenţă nativă poate fi izolată din natură sau poate fi produsă prin mijloace recombinante sau sintetice. Termenul polipeptidă „cu secvenţă nativă" înglobează specific forme trunchiate sau secretate în stare naturală ale polipeptidei (de exemplu, o secvenţă de domeniu extracelular), forme de variante în stare naturală (de exemplu, forme matisate alternativ) şi variante alelice în stare naturală ale polipeptidei.

O „variantă" de polipeptidă înseamnă o polipeptidă activă biologic având o identitate a secvenţei de aminoacizi de cel puţin aproximativ 80% cu polipeptida cu secvenţă nativă după alinierea secvenţelor şi introducerea spaţiilor, dacă este necesar, pentru a obţine o identitate de secvenţă procentuală maximă, şi fără a lua în considerare orice substituţii conservatoare ca parte din identitatea secvenţei. Astfel de variante includ, de exemplu, polipeptide în care unul sau mai multe reziduuri de aminoacizi sunt adăugate sau şterse, la terminalul N- sau C- al polipeptidei. În unele exemple de realizare, o variantă va avea o identitate a secvenţei de aminoacizi de cel puţin aproximativ 80%. În unele exemple de realizare, o variantă va avea o

identitate a secvenței de aminoacizi de cel puțin aproximativ 90%. În unele exemple de realizare, o variantă va avea o identitate a secvenței de aminoacizi de cel puțin aproximativ 95% cu polipeptida cu secvență nativă.

Așa cum este utilizat aici, „procent (%) de identitate a secvenței de aminoacizi" și „omologie" în ceea ce privește o peptidă, polipeptidă sau secvență de anticorpi sunt definite ca procentajul de reziduuri de aminoacizi într-o secvență candidat identice cu reziduurile de aminoacizi din secvența specifică a peptidei sau polipeptidei, după alinierea secvenței și introducerea spațiilor, dacă este necesar, pentru a obține o identitate de secvență procentuală maximă, și fără a lua în considerare orice substituții conservatoare ca parte din identitatea secvenței. Alinierea în scopul determinării identității procentuale maxime a secvenței de aminoacizi poate fi obținută în diverse moduri din domeniul tehnicii, de exemplu, utilizând software de computer disponibil public cum ar fi software-ul BLAST, BLAST-2, ALIGN sau MEGALIGN™ (DNASTAR). Persoanele de specialitate în domeniu pot determina parametri corespunzători pentru măsurarea alinierii, inclusiv orice algoritmi necesari pentru a obține alinierea maximă pe întreaga lungime a secvențelor comparate.

Substituirea aminoacizilor poate include, dar nu se limitează la înlocuirea unui aminoacid la o polipeptidă, cu un alt aminoacid. Exemple de substituții sunt prezentate în Tabelul 1. Substituțiile de aminoacizi pot fi introduse într-un anticorp de interes și produșii selectați pentru o activitate dorită, de exemplu, legarea de antigen păstrată/îmbunătățită, imunogenicitate scăzută sau ADCC sau CDC îmbunătățite.

TABELUL 1

Reziduu original	Exemple de substituții
Ala (A)	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn; Glu
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Norleucină
Leu (L)	Norleucină; Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Val; Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Norleucină

Aminoacizii pot fi grupați în funcție de proprietățile obișnuite ale lanțului lateral:

(1) hidrofobe: Norleucină, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
(2) hidrofile neutre: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
(3) acide: Asp, Glu;
(4) bazice: His, Lys, Arg;
(5) reziduuri care influențează orientarea lanțului: Gly, Pro;
(6) aromatice: Trp, Tyr, Phe.

Substituții neconservatoare vor implica schimbarea unui membru al uneia dintre aceste clase cu o altă clasă.

Termenul „vector" este folosit pentru a descrie o polinucleotidă ce poate fi modificată prin inginerie pentru a conține o polinucleotidă clonată sau polinucleotide clonate care pot fi propagate într-o celulă gazdă. Un vector poate include unul sau mai multe dintre următoarele elemente: o origine de replicare, una sau mai multe secvențe reglatoare (precum, de exemplu, promotori și/sau intensificatori) care reglează exprimarea polipeptidei de interes și/sau a uneia sau mai multor gene marker selectabile (precum, de exemplu, gene de rezistență la antibiotice și gene care pot fi utilizate în analize colorimetrice, de exemplu, β-galactozidază).

Termenul „vector de exprimare” se referă la un vector folosit pentru a exprima o polipeptidă de interes într-o celulă gazdă.

O „celulă gazdă” se referă la o celulă care poate fi sau a fost un beneficiar al unui vector sau al polinucleotidei izolate. Celulele gazdă pot fi celule procariote sau celule eucariote. Exemple de celule eucariote includ celule de mamifere, cum ar fi amorsarea sau celule de la animale primate sau non-primate; celule fungice, cum ar fi levura; celulele vegetale și celulele de la insecte. Exemple nelimitative de celulele de mamifere includ, dar nu sunt limitate la, celule NSO, celulele PER.C6® (Crucell) și 293 și celule CHO și derivatele acestora, precum celulele 293-6E și, respectiv, DG44. Celulele gazdă includ descendența unei singure celule gazdă, iar descendența poate să nu fie neapărat complet identică (ca morfologie sau complement ADN genomic) cu celula originală mamă, din cauza mutației naturale, accidentale sau deliberate. O celulă gazdă include celule transfectate in vivo cu o polinucleotidă(e) prevăzută(e) aici.

Termenul „izolat” așa cum este utilizat aici se referă la o moleculă care a fost separată de cel puțin o parte a componentelor cu care se găsește în mod obișnuit în natură sau este produsă. De exemplu, o polipeptidă este denumită ca fiind „izolată” atunci când este separată de cel puțin o parte din componentele celulei în care a fost produsă. Atunci când o polipeptidă este secretată de o celulă după expresie, separarea fizică a supernatantului care conține polipeptida din celula care a produs-o este considerată ca „izolarea” polipeptidei. În mod similar, o polinucleotidă este denumită „izolată” atunci când nu face parte din polinucleotida mai mare (de exemplu, ADN genomic sau ADN mitocondrial, în cazul unei polinucleotide ADN) în care se găsește în mod tipic în natură, sau este separată de cel puțin o parte a componentelor celulei în care a fost produsă, de exemplu, în cazul unei polinucleotide ARN. Astfel, o polinucleotidă ADN care este conținută într-un vector în interiorul unei celule gazdă poate fi denumită ca fiind „izolată”.

Termenii „persoană” sau „subiect” sunt utilizați interschimbabil aici pentru a se referi la un animal; de exemplu, un mamifer. În unele exemple de realizare, sunt prevăzute metode de tratare a mamiferelor, inclusiv, dar fără a se limita la, oameni, rozătoare, maimuțe antropoide, feline, canide, cabaline, bovine, porcine, ovine, caprine, animale de laborator mamifere, animale de fermă mamifere, animale sportive mamifere și animale de companie mamifere. În unele exemple, o „persoană” sau „subiect” se referă la o persoană sau un subiect care are nevoie de tratament pentru o boală sau tulburare. În unele exemple de realizare, subiectul care trebuie să primească tratamentul poate fi un pacient, indicând faptul că subiectul a fost identificat ca având o tulburare de relevanță pentru tratament sau că prezintă un risc adecvat de a contacta tulburarea.

O „boală” sau „tulburare” așa cum este utilizată aici se referă la o afecțiune în care este necesar și/sau se dorește tratamentul.

„Cancer” și „tumoare”, așa cum sunt utilizați aici, sunt termeni interschimbabili care se referă la orice creștere sau proliferare anormală a celulelor sau țesuturilor la un animal. Așa cum sunt utilizați aici, termenii „cancer” și „tumoare” cuprind cancerele solide și hematologice/limfatice și cuprind, de asemenea, creșterile maligne, pre-maligne și benigne, cum ar fi displazia. Exemplele de cancer includ, dar nu sunt limitate la, carcinom, limfom, blastom, sarcom și leucemie. Exemple nelimitative mai particulare de astfel de cancere includ cancerul cu celule scuamoase, cancerul pulmonar cu celule mici, cancerul de esofag, astrocitom, sarcom de țesut moale, cancer pulmonar cu celule non-mici, adenocarcinom de plămân, carcinom scuamos al plămânului, cancer de peritoneu, cancer hepatocelular, cancer gastrointestinal, cancer pancreatic, glioblastom, cancer cervical, cancer ovarian, cancer de ficat, cancer de vezică urinară, hepatom, cancer de sân, cancer de colon, cancer colorectal, carcinom endometrial sau uterin, carcinom al glandei salivare, cancer de rinichi, cancer renal, cancer de ficat, cancer de prostată, cancer vulvar, cancer de tiroidă, carcinom hepatic, cancer cerebral, cancer endometrial, cancer testicular, colangiocarcinom, carcinom de vezică biliară, cancer gastric, melanom, mezoteliom și diverse tipuri de cancer al capului și gâtului.

Așa cum este utilizat aici, „tratamentul” este o abordare pentru obținerea de rezultate clinice benefice sau dorite. „Tratamentul” așa cum este utilizat aici acoperă orice administrare sau aplicare a unei terapii pentru o boală la un mamifer, inclusiv un om. În scopurile acestei dezvăluiri, rezultatele clinice benefice sau dorite includ, dar nu se limitează la, oricare una sau mai multe dintre: ameliorarea unuia sau mai multor simptome, diminuarea gradului de boală, prevenirea sau întârzierea răspândirii (de exemplu, metastază, de exemplu metastază la plămân sau la ganglion limfatic) bolii, prevenirea sau întârzierea reapariției bolii, întârzierea sau încetinirea progresiei bolii, ameliorarea stării bolii, inhibarea bolii sau a progresiei bolii, inhibarea sau încetinirea bolii sau a progresiei acesteia, oprirea dezvoltării acesteia și remisia (fie parțială, fie totală). De asemenea, „tratament” înglobează și o reducere a consecințelor patologice ale unei boli proliferative. Metodele prevăzute aici au în vedere oricare una sau mai multe dintre aceste aspecte ale tratamentului. În conformitate cu cele de mai sus, termenul tratament nu necesită îndepărtarea sută la sută a tuturor aspectelor tulburării.

„Ameliorare” înseamnă o diminuare sau îmbunătățire a unuia sau mai multor simptome în comparație cu lipsa administrării unui anticorp anti-PD-1. „Ameliorarea” include, de asemenea, scurtarea sau reducerea duratei unui simptom.

În contextul cancerului, termenul „tratare” include oricare sau toate dintre: inhibarea creşterii celulelor canceroase, inhibarea replicării celulelor canceroase, reducerea poverii generale a tumorii şi ameliorarea unuia sau mai multor simptome asociate cu boala.

Termenul „probă biologică” înseamnă o cantitate dintr-o substanţă de la o vietate sau o fostă vietate. Aceste substanţe includ, fără limitare la, sânge, (de exemplu, sânge integral), plasmă, limfă, urină, lichid amniotic, lichid sinovial, celule endoteliale, leucocite, monocite, alte celule, organe, ţesuturi, măduvă osoasă, ganglioni limfatici şi splină.

O probă care are un „nivel crescut de PD-1” sau „exprimă PD-1 la nivel crescut” sau este cu „PD-1$^{\text{RIDICAT}}$” înseamnă că nivelul PD-1 este astfel încât o persoană de specialitate în domeniu ar concluziona că forma de cancer poate fi tratată cu o terapie PD-1, precum un anticorp prevăzut aici. În unele exemple de realizare, un „nivel crescut de PD-1” este unul în care 1% din celulele dintr-o probă tumorală prezintă colorație pentru PD-1. În unele exemple de realizare un „nivel ridicat” în ceea ce priveşte PD-1 este o colorație de 1% sau mai mare, de exemplu, 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 sau 100% din celulele din proba tumorală prezintă colorație. În unele exemple de realizare, nivelurile PD-1 pot fi măsurate prin IHC cromogenic sau imunofluorescenţă IHC (scor Aqua).

O probă care „exprimă PD-1” sau are „colorație pozitivă pentru PD-1” sau este „PD-1 pozitivă” înseamnă că 1% sau mai multe celule dintr-o probă prezintă colorație pentru PD-1. În unele exemple de realizare, o probă care este PD-1 pozitivă prezintă cel puţin o colorație slabă, moderată şi/sau puternică a celulelor (pe baza exprimării membranare a PD-1). O probă cu colorație moderată sau puternică a celulelor pentru PD-1 este considerată, de asemenea, a fi cu „PD-1$^{\text{RIDICAT}}$.”

O probă care are un „nivel scăzut de PD-L1” sau exprimă „PD-L1 la nivel scăzut” sau este cu „PD-L1$^{\text{SCĂZUT}}$” înseamnă că nivelul PD-L1 este sub nivelul prag de expresie pentru un cancer care este indicat în mod normal pentru tratamentul cu o terapie PD-1. În unele exemple de realizare, un „nivel scăzut de PD-L1” este unul în care mai puţin de 5% din celulele din tumoare indică colorație membranară pentru PD-L1. În unele exemple de realizare un „nivel scăzut” în ceea ce priveşte PD-L1 este o colorație mai mică de 5%, de exemplu, 4%, 3%, 2%, 1% sau 0% din celulele tumorii prezintă colorație. În unele exemple de realizare, nivelurile PD-L1 pot fi măsurate prin IHC cromogenic sau imunofluorescenţă IHC (scor Aqua). O probă care nu exprimă PD-L1 detectabil poate fi, de asemenea, denumită ca „exprimând un nivel scăzut de PD-L1.” Astfel, un PD-L1 nedetectabil este înglobat în termenul „scăzut.”

O probă care are un „nivel crescut de PD-L1” sau „exprimă PD-L1 la un nivel crescut” sau este cu „PD-L1$^{\text{RIDICAT}}$” înseamnă că nivelul PD-L1 este astfel încât o persoană de specialitate în domeniu ar concluziona că forma de cancer poate fi tratată cu o terapie PD-1. În unele exemple de realizare, un „nivel crescut de PD-L1” este unul în care 50% din celulele din tumoare sau mai multe au colorație membranară a PD-L1, de exemplu, 50, 60, 70, 80, 90 sau 100% din celulele tumorii prezintă colorație membranară. În unele exemple de realizare, nivelurile PD-L1 pot fi măsurate prin IHC cromogenic sau imunofluorescenţă IHC (scor AQUA).

O probă care „exprimă PD-L1” sau are „colorație pozitivă pentru PD-L1” sau este „PD-L1 pozitivă” înseamnă că 1% sau mai multe celule prezintă colorație membranară pentru PD-L1. În unele exemple de realizare, o probă care este PD-L1 pozitivă prezintă cel puţin o colorație slabă, moderată şi/sau puternică a celulelor (pe baza exprimării membranare a PD-L1).

O probă căreia îi „lipseşte exprimarea PD-L1” sau prezintă „colorație negativă pentru PD-L1” sau este „PD-L1 negativă” înseamnă că exprimarea PD-L1 pe suprafaţa celulelor probei este nedetectabilă prin IHC, precum IHC cromogenic sau prin imunofluorescenţă IHC (scor Aqua). O probă PD-L1 negativă este considerată, de asemenea, cu „PD-L1$^{\text{SCĂZUT}}$.”

În unele exemple de realizare, orice metodă pentru măsurarea nivelului de PD-L1 poate fi utilizată. În unele exemple de realizare, acest lucru poate include testul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Dako Inc., Carpinteria, CA), care este un test validat clinic şi aprobat de FDA pentru evaluarea exprimării PD-L1 în NSCLC. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx este o analiză imunohistochimică calitativă folosind anticorpi anti-PD-L1 monoclonali de şoarece (clona 22C3), care poate fi utilizată în detectarea proteinei PD-L1 în ţesuturi cu cancer pulmonar cu celule non-mici (NSCLC) fixate în formol, încorporate în parafină (FFPE). Analiza poate fi efectuată pe sistemul Autostainer Link 48 şi vizualizată utilizând sistemul EnVision FLEX. Exprimarea proteinei PD-L1 este calificată folosind Scorul proporţiei tumorale (TPS), care este procentul de celulelor tumorale viabile care prezintă colorație parţială sau completă a membranei. În unele exemple de realizare, proba este considerată PD-L1 pozitivă dacă TPS $\geq$ 1% din celulele tumorale viabile prezintă colorație membranară în orice intensitate. În unele exemple de realizare, proba este considerată PD-L1$^{\text{RIDICATĂ}}$ dacă TPS $\geq$ 50% din celulele tumorale viabile prezintă colorație membranară în orice intensitate. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx este indicat ca un ajutor la identificarea pacienţilor cu NSCLC pentru tratamentul cu KEYTRUDA® (pembrolizumab). Detalii suplimentare privind sistemul de punctare şi răspunsul la pembrolizumab sunt descrise în articolul Garon et al. (N Engl J Med 2015;372:2018-28).

Termenul „control” se referă la o compoziție cunoscută a nu conţine un analit („control negativ”) sau a conţine analit („control pozitiv”). Un control pozitiv poate cuprinde o concentrație cunoscută de analit.

„Control", „control pozitiv" şi „calibrator" pot fi folosite interschimbabil în prezentul document pentru a face referire la o compoziţie care cuprinde o concentraţie cunoscută de analit. Un „control pozitiv" poate fi utilizat pentru a stabili caracteristicile de performanţă a analizei şi este un indicator util al integrităţii reactivilor (de exemplu, analiţi).

„Referinţă predeterminată" şi „nivel predeterminat" se referă în general la o valoare de referinţă a analizei utilizată pentru evaluarea rezultatelor eficienţei diagnosticului/pronosticului/terapiei prin compararea rezultatelor analizei cu o referinţă/nivel predeterminat(ă), unde referinţa/nivelul predeterminat(ă) a fost deja corelat(ă) sau asociat(ă) cu diverşi parametri clinici (de exemplu, gravitatea bolii, progresie/lipsa progresiei/îmbunătăţire etc.). În timp ce prezenta invenţie poate furniza exemple de niveluri predeterminate, este bine cunoscut faptul că valorile de referinţă pot varia în funcţie de natura imunoanalizei (de exemplu, anticorpi utilizaţi etc.). De asemenea, se află în capacităţile unei persoane de specialitate în domeniu să adapteze dezvăluirea din prezentul pentru alte imunoanalize pentru a obţine valori de referinţă specifice imunoanalizei pentru acele celelalte imunoanalize pe baza acestei dezvăluiri. În timp ce valoarea exactă a referinţei/nivelului predeterminat(e) poate varia între analize, corelaţiile descrise aici (dacă există) pot fi în general aplicabile.

Termenii „inhibare" sau „inhibă" se referă la o scădere sau încetare a oricărei caracteristici fenotipice sau la scăderea sau încetarea incidenţei, gradului sau probabilităţii acelei caracteristici. „A reduce" sau „a inhiba" înseamnă a scădea, reduce sau opri o activitate, o funcţie şi/sau o valoare, comparativ cu o referinţă. În unele exemple de realizare, prin „reducere" sau „inhibare" se înţelege capacitatea de a cauza o scădere generală de 20% sau mai mare. În unele exemple de realizare, prin „reducere" sau „inhibare" se înţelege capacitatea de a cauza o scădere generală de 50% sau mai mare. În unele exemple de realizare, prin „reducere" sau „inhibare" se înţelege capacitatea de a cauza o scădere generală de 75%, 85%, 90%, 95% sau mai mare. În unele exemple de realizare, cantitatea observată mai sus este inhibată sau scăzută pe o perioadă de timp, în raport cu o doză de control (cum ar fi placebo) în aceeaşi perioadă de timp. O „referinţă" aşa cum este utilizată aici se referă la orice probă, standard sau nivel care este utilizat în scopuri de comparaţie. O referinţă poate fi obţinută de la o probă sănătoasă şi/sau nebolnavă. În unele exemple, se poate obţine o referinţă de la o probă netratată. În unele exemple, o referinţă este obţinută de la o probă nebolnavă sau netratată de la o persoană subiect. În unele exemple, o referinţă este obţinută de la una sau mai multe persoane sănătoase care nu sunt subiectul sau pacientul.

Aşa cum este utilizat aici, „întârzierea dezvoltării unei boli" înseamnă amânarea, împiedicarea, încetinirea, stabilizarea, suprimarea şi/sau întârzierea evoluţia bolii (cum ar fi cancerul). Această întârziere se poate întinde pe durate diferite, în funcţie de istoricul bolii şi/sau a persoanei care este tratată. Aşa cum este evident pentru o persoană de specialitate în domeniu, o întârziere suficientă sau semnificativă poate, în fapt, să cuprindă prevenţia, în sensul că persoana nu dezvoltă boala. De exemplu, un cancer în stadiu avansat, cum ar fi dezvoltarea de metastaze, poate fi întârziat.

„Prevenirea", aşa cum este utilizat aici, include asigurarea profilaxiei în ceea ce priveşte apariţia sau reapariţia unei boli la un subiect care poate fi predispus la boală, dar nu a fost încă diagnosticat cu boala. Dacă nu se specifică altfel, termenii „reducere", „inhibare" sau „prevenire" nu denotă sau necesită o prevenţie completă tot timpul.

Aşa cum este utilizat aici, „suprimarea" unei funcţii sau activităţi este reducerea funcţiei sau activităţii în comparaţie cu aceleaşi condiţii de altfel, cu excepţia unei condiţii sau parametru de interes, sau alternativ, în comparaţie cu o altă condiţie. De exemplu, un anticorp care suprimă creşterea tumorii reduce rata de creştere a tumorii comparativ cu rata de creştere a tumorii în absenţa anticorpului.

O „cantitate eficientă terapeutic" a unei substanţe/molecule, agonist sau antagonist poate varia în funcţie de factori precum starea bolii, vârsta, sexul şi greutatea persoanei şi capacitatea substanţei/moleculei, agonistului sau antagonistului de a obţine un răspuns dorit la nivelul persoanei. O cantitate eficientă terapeutic este, de asemenea, una în care orice efecte toxice sau dăunătoare ale substanţei/moleculei, agonistului sau antagonistului sunt depăşite de efectele benefice ale acesteia. O cantitate eficientă terapeutic poate fi livrată într-una sau mai multe administrări. O cantitate eficientă terapeutic se referă la o cantitate eficientă, la doze şi pe perioade de timp necesare, pentru a obţine rezultatul terapeutic şi/sau profilactic dorit.

O „cantitate eficientă profilactic" se referă la o cantitate eficientă, la doze şi pe perioade de timp necesare, pentru a obţine rezultatul profilactic dorit. În mod tipic, dar nu neapărat, deoarece o doză profilactică este utilizată la subiecţi înainte de sau într-o etapă incipientă a bolii, cantitatea eficientă profilactic va fi mai mică decât cantitatea eficientă terapeutic.

Termenii „preparat farmaceutic" şi „compoziţie farmaceutică" se referă la un preparat care se află într-o astfel de formă, pentru a permite ca activitatea biologică a ingredientului(elor) activ(e) să fie eficientă şi care nu conţine componente suplimentare care sunt toxice în mod neacceptabil pentru un subiect căruia i se administrează preparatul. Aceste preparate pot fi sterile.

Un „agent purtător acceptabil farmaceutic" se referă la un material de umplere, diluant, de încapsulare solid, semisolid sau lichid netoxic, produs auxiliar pentru preparat sau agent purtător convenţional din stadiul tehnicii pentru utilizarea cu un agent terapeutic care cuprind împreună o „compoziţie

farmaceutică" pentru administrare unui subiect. Un agent purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic este netoxic pentru beneficiari în dozele și concentrațiile utilizate și este compatibil cu alte ingrediente ale formulei. Agentul purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic este adecvat pentru preparatul utilizat.

Un preparat „steril" este aseptic sau, în mod esențial, liber de microorganisme vii și sporii acestora.

Termenul „inhibitor IDO" se referă la un agent capabil să inhibe activitatea indoleamin 2,3-dioxigenază (IDO) și astfel să inverseze imunosupresia mediată de IDO. Inhibitorul IDO poate inhiba IDO1 și/sau IDO2 (INDOL1). Un inhibitor IDO poate fi un inhibitor IDO reversibil sau ireversibil. Un „inhibitor IDO reversibil" este un compus care inhibă reversibil activitatea enzimei IDO fie la situsul catalitic, fie la un situs necatalitic, iar un „inhibitor IDO ireversibil" este un compus care inhibă ireversibil activitatea enzimei IDO prin formarea unei legături covalente cu enzima. Exemple nelimitative de inhibitori IDO includ Indoximod (Nou Link Genetics), INCB024360 (Incyte Corp.), 1-metil-D-triptofan (New Link Genetics) și GDC-0919 (Genentech, Inc.).

O „terapie cu celule T cu receptor antigen himeric" sau „terapie CAR-T" se referă la un agent terapeutic care cuprinde o celulă T modificată genetic pentru a exprima un receptor care recunoaște un antigen exprimat de celula tumorală. Antigenul poate fi un antigen exprimat în mod specific de tumoare sau un antigen exprimat atât de celulele canceroase, cât și de țesutul sănătos. În unele exemple de realizare, terapia CAR-T este terapie CAR-T adoptivă, în care celulele T ale unui pacient sunt eliminate și modificate pentru a exprima receptorul antigenului himeric și apoi a restituite pacientului. *A se vedea, de exemplu,* Dai et al., 2016, J Natl Cancer Inst, 108 (7): djv439, doi: 10.1093/jnci/djv439; Gill et al., 2015, Blood Rev, pii: S0268-960X(15)00080-6, doi: 10.1016/j.blre.2015.10.003; Gill et al., 2015, Immunol Rev, 263(1):68-89. doi: 10.1111/imr.12243.

Administrarea „în combinație cu" unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari include administrarea simultană (concurentă) și administrarea consecutivă sau secvențială în orice ordine.

Termenul „concurent" este utilizat aici pentru a se referi la administrarea a doi sau mai mulți agenți terapeutici, unde cel puțin o parte din administrare se suprapune în timp sau unde administrarea unui agent terapeutic se încadrează într-o perioadă scurtă de timp raportat la administrarea celuilalt agent terapeutic. De exemplu, cei doi sau mai mulți agenți terapeutici sunt administrați cu o separare de timp de cel mult aproximativ un număr de minute specificat.

Termenul „secvențial" este utilizat aici pentru a se referi la administrarea a doi sau mai mulți agenți terapeutici, în care administrarea unuia sau mai multor agenți continuă după întreruperea administrării unuia sau mai multor alți agenți, sau unde administrarea unuia sau mai multor agenți începe înainte de administrarea unuia sau mai multor alți agenți. De exemplu, administrarea a celor doi sau mai mulți agenți terapeutici sunt administrați cu o separare de timp de peste aproximativ un număr de minute specificat.

Așa cum este utilizat aici, „în conjuncție cu" se referă la administrarea unei modalități de tratament pe lângă o altă modalitate de tratament. Ca atare, „în conjuncție cu" se referă la administrarea unei modalități de tratament înainte, în timpul sau după administrarea celeilalte modalități de tratament la persoană.

Termenul „prospect" este folosit pentru a face referire la instrucțiunile incluse în mod obișnuit în ambalajele comerciale cu produse terapeutice, care conțin informații despre indicații, utilizare, dozaj, administrare, tratament combinat, contraindicații și/sau avertizări privind utilizarea unor astfel de produse terapeutice.

Un „articol de fabricație" este orice produs de fabricație (de exemplu, un ambalaj sau un recipient) sau un kit care cuprinde cel puțin un reactiv, de exemplu, un medicament pentru tratamentul unei boli sau tulburări (de exemplu, cancer), sau o sondă pentru detectarea în mod specific a unui biomarker descris aici. În unele exemple de realizare, produsul de fabricație sau kitul este promovat sau comercializat ca o unitate pentru realizarea metodelor descrise aici.

Termenii „etichetă" și „etichetă detectabilă" înseamnă o fracțiune atașată unui anticorp sau analitului său pentru a obține o reacție (de exemplu, legare) între membrii perechii de legare specifice, detectabile. Membrul etichetat al perechii de legare specifice este denumit „etichetat detectabil". Astfel, termenul „proteină de legare etichetată" se referă la o proteină cu o etichetă încorporată care prevede identificarea proteinei de legare. În unele exemple de realizare, eticheta este un marker detectabil care poate produce un semnal detectabil prin mijloace vizuale sau instrumentale, de exemplu, încorporarea unui aminoacid sau atașament radioetichetat la o polipeptidă cu fracțiuni biotinil care pot fi detectate prin avidină marcată (de exemplu, streptavidină conținând un marker fluorescent sau activitate enzimatică ce poate fi detectată prin metode optice sau colorimetrice). Exemple de etichete pentru polipeptide includ, dar nu se limitează la următoarele: radioizotopi sau radionuclide (de exemplu, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I, ^{177}Lu, ^{166}Ho sau ^{153}Sm); cromogeni, etichete fluorescente (de exemplu FITC, rodamină, fosfori lantanidici), etichete enzimatice (de exemplu peroxidază din hrean, luciferază, fosfatază alcalină); markeri chimioluminiscenți; grupări biotinil; epitopi de polipeptidă predeterminați recunoscuți de un raportor secundar (de exemplu secvențe pereche fermoar de leucină, situsuri de legare pentru anticorpi secundari, domenii de legare a metalului, etichete epitop); și agenți magnetici, precum chelați de gadoliniu. Exemplele reprezentative de etichete utilizate în mod obișnuit pentru imunoanalize includ fracțiunile care produc

lumină, de exemplu, compuși de acridiniu și fracțiunile care produc fluorescență, de exemplu, fluoresceină. În acest sens, este posibil ca fracțiunea însăși să nu poată fi etichetată detectabil, ci poate deveni detectabilă după reacția cu o altă fracțiune.

Termenul „conjugat" se referă la un anticorp care este legat chimic de o a doua fracțiune chimică, cum ar fi un agent terapeutic sau citotoxic. Termenul „agent" include un compus chimic, un amestec de compuși chimici, o macromoleculă biologică sau un extract produs din materiale biologice. În unele exemple de realizare, agenții terapeutici sau citotoxici includ, dar nu se limitează la, toxina pertussis, taxol, citocalazina B, gramicidina D, bromura de etidiu, emetina, mitomicina, etopozida, tenopozida, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorubicina, daunorubicina, dihidroxi antracin diona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-dehidrotestosteronul, glucocorticoide, procaină, tetracaină, lidocaină, propranolol și puromicină și analogi și omologi ai acestora. Atunci când este utilizat în contextul unei imunoanalize, anticorpul conjugat poate fi un anticorp etichetat detectabil, utilizat ca anticorp de detecție.

II. Anticorpi anti-PD-1

Sunt prevăzuți anticorpi monoclonali izolați noi direcționați împotriva PD-1 umane. Anticorpii anti-PD-1 includ, dar nu se limitează la, anticorpi umanizați și anticorpi care cuprind CDR ale lanțului greu și/sau lanțului ușor discutate în prezentul document. În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 este un anticorp anti-PD-1 antagonist. În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 prevăzut aici inhibă legarea PD-1 la PD-L1 și/sau la PD-L2. În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 prevăzut aici inhibă legarea PD-1 la PD-L1. În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 prevăzut aici inhibă legarea PD-1 la PD-L1 și la PD-L2. În unele exemple de realizare, administrarea anticorpilor anti-PD-1 descriși aici îmbunătățește un răspuns imunitar la un subiect și/sau crește activarea celulelor T la un subiect.

Un anticorp anti-PD-1 cuprinde (a) HCDR1 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 21; (b) HCDR2 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 22; (c) HCDR3 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 23; (d) LCDR1 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 25; (e) LCDR2 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 26; și (f) LCDR3 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 27.

În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și o regiune variabilă a lanțului ușor. În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 cuprinde cel puțin un lanț greu care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și cel puțin o porțiune a unei regiuni constante a lanțului greu și cel puțin un lanț ușor care cuprinde o regiune variabilă a lanțului ușor și cel puțin o porțiune a unei regiuni constante a lanțului ușor. În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 cuprinde două lanțuri grele, unde fiecare lanț greu cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și cel puțin o porțiune a unei regiuni constante a lanțului greu și două lanțuri ușoare, unde fiecare lanț ușor cuprinde o regiune variabilă a lanțului ușor și cel puțin o porțiune a unei regiuni constante a lanțului ușor. Așa cum este utilizat aici, un Fv cu un singur lanț (scFv) sau orice alt anticorp care cuprinde, de exemplu, un singur lanț de polipeptidă cuprinzând toate cele șase CDR (trei CDR cu lanț greu și trei CDR cu lanț ușor) este considerat a avea un lanț greu și un lanț ușor. În unele exemple de realizare, lanțul greu este regiunea anticorpului anti-PD-1 care cuprinde cele trei CDR cu lanț greu. În unele exemple de realizare, lanțul ușor este regiunea anticorpului anti-PD-1 care cuprinde cele trei CDR cu lanț ușor.

În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 cuprinde toate trei secvențele VH CDR selectate dintre (a) HCDR1 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 21; (b) HCDR2 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 22; (c) HCDR3 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 23; și anticorpul cuprinde toate trei secvențele VL CDR selectate dintre (a) LCDR1 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 25; (b) LCDR2 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 26; (c) LCDR3 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 27.

În invenție, anticorpul anti-PD-1 cuprinde (I) un domeniu VH care cuprinde toate trei secvențele VH CDR selectate dintre (a) HCDR1 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 21; (b) HCDR2 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 22; și (c) HCDR3 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 23; și (II) un domeniu VL cuprinzând toate trei secvențele VL CDR selectate dintre (d) LCDR1 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 25; (e) LCDR2 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 26; și (f) LCDR3 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 27.

În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identitate de secvență cu secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 20. În unele exemple de realizare, o secvență VH având cel puțin o identitate 95%, 96%, 97%, 98% sau 99% conține substituții (de exemplu, substituții conservatoare), inserții sau deleții în relație cu secvența de referință, însă un anticorp anti-PD-1 care cuprinde acea secvență își păstrează abilitatea de a se lega de PD-1. În unele exemple de realizare, un total de 1 până la 10 aminoacizi au fost înlocuiți, introduși și/sau șterși în SECV ID NR: 20. În unele exemple de realizare, substituțiile, inserțiile sau

deleţiile apar în regiuni din afara CDR (adică în FR). Opţional, anticorpul anti-PD-1 cuprinde secvenţa VH cu SECV ID NR: 20, incluzând modificări post-translaţionale ale secvenţei respective.

În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 este prevăzut, unde anticorpul cuprinde un domeniului variabil al lanţului uşor (VL) având cel puţin 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identitate de secvenţă cu secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 24. În unele exemple de realizare, o secvenţă VL având cel puţin o identitate 95%, 96%, 97%, 98% sau 99% conţine substituţii (de exemplu, substituţii conservatoare), inserţii sau deleţii în relaţie cu secvenţa de referinţă, însă un anticorp anti-PD-1 care cuprinde acea secvenţă îşi păstrează abilitatea de a se lega de PD-1. În unele exemple de realizare, un total de 1 până la 10 aminoacizi au fost înlocuiţi, introduşi şi/sau şterşi în SECV ID NR: 24. În unele exemple de realizare, substituţiile, inserţiile sau deleţiile apar în regiuni din afara CDR (adică în FR).

În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 cuprinde o secvenţă de domeniu variabil al lanţului greu (VH) având cel puţin 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identitate de secvenţă cu secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 20 şi un domeniu variabil al lanţului uşor (VL) având cel puţin 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identitate de secvenţă cu secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 24. În unele exemple de realizare, o secvenţă VH având o identitate de cel puţin 95%, 96%, 97%, 98% sau 99% conţine substituţii (de exemplu substituţii conservatoare), inserţii sau deleţii în relaţie cu secvenţa de referinţă şi o secvenţă VL având o identitate de cel puţin 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% sau 99% conţine substituţii (de exemplu substituţii conservatoare), inserţii sau deleţii în relaţie cu secvenţa de referinţă, însă un anticorp anti-PD-1 cuprinzând acea secvenţă îşi păstrează abilitatea de a se lega de PD-1.

În unele exemple de realizare, anticorpul cuprinde secvenţele VH şi VL în SECV ID NR: 20 şi SECV ID NR: 24, respectiv, inclusiv modificări post-translaţie ale acelor secvenţe. Sunt dezvăluiţi, de asemenea, anticorpi care concurează cu anticorpii anti-PD-1 prevăzuţi aici pentru legarea la PD-1. Astfel de anticorpi concurează cu anticorpii anti-PD-1 prevăzuţi în prezentul document pentru legarea la un epitop pe PD-1.

În unele exemple de realizare, analize de concurenţă pot fi utilizate pentru a identifica un anticorp monoclonal care concurează cu un anticorp anti-PD-1 descris aici (precum 12228, 13406, 13407, 13408 şi 13409) pentru legarea la PD-1. Analizele de concurenţă pot fi utilizate pentru a determina dacă doi anticorpi leagă acelaşi epitop prin recunoaşterea epitopilor identici sau care se suprapun steric sau un anticorp inhibă concurenţial legarea unui alt anticorp la antigen. În unele exemple de realizare, un astfel de anticorp concurent se leagă de acelaşi epitop care este legat de un anticorp descris în prezentul. Exemple de analiză de concurenţă includ, dar nu se limitează la, analize de rutină, cum ar fi cele prevăzute în Harlow şi Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual cap.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.). Metode exemplificative detaliate pentru maparea unui epitop la care se leagă anticorpul sunt prevăzute în Morris (1996) „Epitope Mapping Protocols" în Methods in Molecular Biology vol. 66 (Humana Press, Totowa, N.J.). În unele exemple de realizare, se afirmă că doi anticorpi se leagă de acelaşi epitop dacă fiecare blochează legarea celuilalt cu 50% sau mai mult. În unele exemple de realizare, anticorpul care concurează cu un anticorp anti-PD-1 descris aici este un anticorp himeric, umanizat sau uman. În unele exemple de realizare, este prevăzut un anticorp care concurează cu un anticorp anti-PD-1 himeric, umanizat sau uman aşa cum este descris aici.

În unele exemple de realizare, sunt prevăzuţi anticorpi care se leagă de oricare unul sau mai mulţi epitopi de care se leagă anticorpii prevăzuţi în prezentul. În unele exemple de realizare, sunt prevăzuţi anticorpi care se leagă şi se suprapun unui epitop de care se leagă anticorpii prezenţi. În unele exemple de realizare, este prevăzut un anticorp care concurează cu cel puţin unul dintre anticorpii prevăzuţi în prezentul. În unele exemple de realizare, este prevăzut un anticorp care concurează cu cel puţin doi dintre anticorpii prevăzuţi în prezentul. În unele exemple de realizare, este prevăzut un anticorp care concurează cu cel puţin trei dintre anticorpii prevăzuţi în prezentul. În unele exemple de realizare, anticorpul se leagă de un epitop suprapus, ca un anticorp descris în exemplele de aici. În unele exemple de realizare, întregul epitop este legat şi/sau obstrucţionat de anticorpul concurent. În unele exemple de realizare, o parte a epitopului este legat şi/sau obstrucţionat de anticorpul concurent. În unele exemple de realizare, paratopul anticorpului concurent se leagă de cel puţin o parte a epitopului unui anticorp prevăzut aici. În unele exemple de realizare, paratopul anticorpului concurent leagă ţinta şi o secţiune diferită a structurii anticorpului concurent blochează cel puţin o parte a epitopului unui anticorp prevăzut aici.

Exemple de anticorpi himerici

În unele exemple de realizare, un anticorp prevăzut în prezentul este un anticorp himeric. Anumiţi anticorpi himerici sunt descrişi, de exemplu, în Brevetul US nr. 4.816,567; şi în Morrison et al., (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. SUA, 81 :6851-6855 (1984)). Într-un exemplu, un anticorp himeric cuprinde o regiune variabilă non-umană (de exemplu, o regiune variabilă derivată dintr-un şoarece, şobolan, hamster, iepure sau primată non-umană, cum ar fi o maimuţă) şi o regiune constantă umană. Într-un alt exemplu, un anticorp

himeric este un anticorp „cu clasă schimbată" în care clasa sau subclasa a fost modificată din cea a anticorpului mamă. Anticorpii chimerici includ fragmente de legare a antigenului ale acestora.

Exemple nelimitative de anticorpi himerici includ anticorpii himerici care cuprind regiunile variabile ale lanțului greu și/sau ușor ale unui anticorp selectat dintre, de exemplu, anticorpul 13407. Exemple nelimitative de anticorpi himerici suplimentare includ anticorpii himerici care cuprind lanțul greu CDR1, CDR2 și CDR3 și/sau lanțul ușor șiCDR1, CDR2 și CDR3 al unui anticorp selectat din anticorpul 13407. În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 himeric cuprinde regiunile variabile descrise mai sus și se leagă de PD-1. În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 himeric cuprinde regiunile variabile descrise mai sus, se leagă de PD-1 și inhibă legarea PD-1 la PD-L1 și/sau la PD-L2. În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 cuprinde regiunile variabile descrise mai sus, se leagă de PD-1 și inhibă legarea PD-1 la PD-L1. În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 cuprinde regiunile variabile descrise mai sus, se leagă de PD-1 și inhibă legarea PD-1 la PD-L1 și la PD-L2. În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 cuprinde regiunile variabile descrise mai sus, se leagă de PD-1 și îmbunătățește un răspuns imunitar la un subiect și/sau crește activarea celulelor T la un subiect, după administrarea anticorpului la subiect. În unele exemple de realizare, administrarea anticorpilor anti-PD-1 descriși aici stimulează activitatea unei celule imunitare, reduce modulația descendentă a unei celule a sistemului imunitar sau crește un răspuns al celulei T la un subiect.

În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 himeric cuprinde un lanț greu care cuprinde o secvență cu regiune variabilă care este cel puțin 95%, cel puțin 96%, cel puțin 97%, cel puțin 98% sau cel puțin 99% identică unei secvențe selectate din SECV NR ID: 20, unde anticorpul leagă PD-1. În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 himeric cuprinde un lanț ușor care cuprinde o secvență cu regiune variabilă care este cel puțin 95%, cel puțin 96%, cel puțin 97%, cel puțin 98% sau cel puțin 99% identică unei secvențe selectate din SECV NR ID: 24, unde anticorpul leagă PD-1. În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 himeric cuprinde un lanț greu cuprinzând o secvență de regiune variabilă care este cel puțin 95%, cel puțin 96%, cel puțin 97%, cel puțin 98% sau cel puțin 99% identică secvenței selectate dintre SECV ID NR: 20; și un lanț ușor cuprinzând o secvență de regiune variabilă care este cel puțin 95%, cel puțin 96%, cel puțin 97%, cel puțin 98% sau cel puțin 99% identică secvenței selectate dintre SECV ID NR: 24; unde anticorpul leagă PD-1. Exemple de anticorpi anti-PD-1 himerici includ, de asemenea, anticorpi himerici care concurează pentru legarea la PD-1 cu un anticorp sau fragment al acestuia descris aici. Astfel, în unele exemple de realizare, este prevăzut un anticorp anti-PD-1 himeric care concurează pentru legarea la PD-1 cu un anticorp selectat din anticorpul 13407. În unele exemple de realizare, un anticorp himeric descris aici cuprinde una sau mai multe regiuni constante umane. În unele exemple de realizare, regiunea constantă umană a lanțului greu este un izotip selectat dintre IgA, IgG și IgD. În unele exemple de realizare, regiunea constantă umană a lanțului ușor este un izotip selectat dintre κ și λ. În unele exemple de realizare, un anticorp himeric descris aici cuprinde o regiune constantă a IgG umane. În unele exemple de realizare, un anticorp himeric descris aici cuprinde o regiune constantă a lanțului greu al IgG4 umane. În unele exemple de realizare, un anticorp himeric descris aici cuprinde o regiune constantă a IgG4 umane și un lanț ușor al κ umane.

Așa cum s-a menționat mai sus, dacă este de dorit sau nu funcția efectoare poate depinde de metoda particulară de tratament destinată pentru un anticorp. Astfel, în unele exemple de realizare, când este de dorit funcția efectoare, este selectat un anticorp anti-PD-1 himeric care cuprinde o regiune constantă a lanțului greu al IgG1 umane sau o regiune constantă a lanțului greu al IgG3 umane. În unele exemple de realizare, când funcția efectoare nu este de dorit, este selectat un anticorp anti-PD-1 himeric care cuprinde o regiune constantă a lanțului greu al IgG4 sau IgG2 umană.

Exemple de anticorpi umanizați

În unele exemple de realizare, sunt prevăzuți anticorpi umanizați care leagă PD-1. Anticorpii umanizați sunt utilă ca molecule terapeutice deoarece anticorpii umanizați reduc sau elimină răspunsul imunitar uman comparativ cu anticorpii non-umani, ceea ce poate duce la un răspuns imunitar la o terapie cu anticorpi (cum ar fi răspunsul la anticorpul uman anti-șoarece (HAMA)) și scăderea eficienței terapiei.

În unele exemple de realizare, un anticorp himeric este un anticorp umanizat. În mod tipic, un anticorp non-uman este umanizat pentru a reduce imunogenicitatea la oameni, păstrând în același timp specificitatea și afinitatea anticorpilor mamă non-umani. În general, un anticorp umanizat cuprinde unul sau mai multe domenii variabile în care CDR (sau porțiuni ale acestora) sunt derivate dintr-un anticorp non-uman, iar FR (sau porțiuni ale acestora) sunt derivate din secvențe de anticorp uman. Un anticorp umanizat va cuprinde, opțional, cel puțin o porțiune dintr-o regiune constantă umană. În unele exemple de realizare, unele reziduuri FR dintr-un anticorp umanizat sunt înlocuite cu reziduurile corespunzătoare de la un anticorp non-uman (de exemplu, anticorpul din care sunt derivate reziduurile CDR), de exemplu, pentru a restabili sau îmbunătăți specificitatea sau afinitatea anticorpilor.

Anticorpii umanizaţi şi metodele de a-i produce sunt trecute în revistă, de exemplu, în Almagro şi Fransson, (2008) Front. Biosci. 13: 1619-1633 şi sunt descrise în continuare, de exemplu, în Riechmann et al., (1988). Nature 332:323-329; Queen et al., (1989) Proc. Natl Acad. Sci. USA 86: 10029-10033; Brevetul US nr. 5,821,337, 7,527,791, 6,982,321 şi 7,087,409; Kashmiri et al., (2005) Methods 36:25-34; Padlan, (1991) Mol. Immunol. 28:489-498 (ce descrie „reieşirea la suprafaţă"); Dall'Acqua et al., (2005) Methods 36:43-60 (ce descrie „amestecarea FR"); şi Osbourn et al., (2005) Methods 36:61-68 şi Klimka et al., (2000) Br. J. Cancer, 83:252-260 (descriind abordarea de „selecţie ghidată" în cazul amestecării FR).

Regiunile cadru uman care pot fi utilizate pentru umanizare includ, dar nu se limitează la: regiuni cadru selectate utilizând metoda „cea mai bună potrivire" (*a se vedea, de exemplu*, Sims et al. (1993) J. Immunol. 151 :2296); regiunile cadru derivate din secvenţa consens a anticorpilor umani dintr-o subgrupă particulară de regiuni variabile ale lanţului uşor sau greu (*a se vedea, de exemplu*, Carter et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285; şi Presta et al. (1993) J. Immunol, 151:2623); regiuni cadru mature umane (cu mutaţie somatică) sau regiuni cadru de linie germinală umană (*a se vedea, de exemplu*, Almagro şi Fransson, (2008) Front. Biosci. 13:1619-1633); şi regiuni cadru derivate din selecţia bibliotecilor FR (*a se vedea, de exemplu*, Baca *et al.*, (1997) J. Biol. Chem. 272: 10678-10684 şi Rosok et al., (1996) J. Biol. Chem. 271 :22611-22618).

Exemple de anticorpi anti-PD-1 umanizaţi includ anticorpi care concurează pentru legarea la PD-1 cu un anticorp sau fragment al acestuia descris aici. Astfel, în unele exemple de realizare, este prevăzut un anticorp anti-PD-1 umanizat care concurează pentru legarea la PD-1 cu un anticorp sau un fragment al acestuia, selectat din anticorpul 13407.

Exemplare de anticorpi umani

În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 prevăzut în prezentul este un anticorp uman. Anticorpii umani pot fi produşi folosind diverse tehnici cunoscute în stadiul tehnicii. Anticorpii umani sunt descrişi în general în van Dijk şi van de Winkel (2001) Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-374 şi Lonberg, (2008) Curr. Opin. Immunol. 20:450-459. În unele exemple de realizare, anticorpul uman nu este un anticorp în stare naturală. În unele exemple de realizare, anticorpul uman este un anticorp monoclonal; astfel, în unele exemple de realizare, fiecare dintre anticorpii umani dintr-un set se pot lega de acelaşi epitop pe antigen.

Anticorpii umani pot fi preparaţi prin administrarea unui imunogen la un animal transgenic care a fost modificat pentru a produce anticorpi umani intacţi sau anticorpi intacţi cu regiuni variabile umane ca răspuns la provocarea antigenică. Aceste animale conţin în mod obişnuit toate sau o parte din locii umani ai imunoglobulinei, care înlocuiesc locii endogeni ai imunoglobulinei sau care sunt prezenţi extracromozomial sau integraţi aleatoriu în cromozomii animalului. La aceşti şoareci transgenici, locii endogeni ai imunoglobulinei au fost în general inactivaţi. Pentru trecerea în revistă a metodelor de obţinere a anticorpilor umani de la animale transgenice, a se vedea Lonberg, (2005) Nat. Biotech. 23: 1117-1125. A se vedea de asemenea, de exemplu, Brevetul US Nr. 6,075,181 şi 6,150,584 care descriu tehnologia XENOMOUSE™; Brevetul US Nr. 5,770,429 care descrie tehnologia HUMAB®; Brevetul US Nr. 7,041,870 care descrie tehnologia K-M MOUSE® şi Cererea de publicare a brevetului US nr. US 2007/0061900, care descrie tehnologia VELOCIMOUSE®). Regiunile variabile umane de la anticorpi intacţi generaţi de astfel de animale pot fi modificate suplimentar, de exemplu, prin combinarea cu o regiune constantă umană diferită.

Anticorpii umani pot fi, de asemenea, produşi prin metode bazate pe hibridom. Au fost descrise linii celulare de mielom uman şi heteromielom şoarece-om pentru producerea anticorpilor monoclonali umani. (*A se vedea, de exemplu*, Kozbor (1984) J. Immunol, 133: 3001; Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); şi Boerner et al, (1991) J. Immunol., 147:86). Anticorpii umani generaţi prin tehnologia hibridomului cu celule B umane sunt descrişi şi în Li et al., (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562. Metode suplimentare includ cele descrise, de exemplu, în brevetul US nr. 7.189.826 (care descrie producţia de anticorpi IgM umani monoclonali din liniile celulare de hibridom) şi Ni, (2006) Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268 (care descrie hibridoamele om-om). Tehnologia hibridomului uman (tehnologia Trioma) este descrisă şi în Vollmers şi Brandlein, (2005) Histology and Histopathology, 20(3):927-937 (2005) şi Vollmers şi Brandlein, (2005) Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3): 185-191.

Anticorpii umani pot fi, de asemenea, generaţi prin izolarea secvenţelor de domeniu variabil al clonei Fv selectate din biblioteci de afişare a fagelor derivate de la om. Astfel de secvenţe ale domeniului variabil pot fi apoi combinate cu un domeniu constant uman dorit. Tehnicile pentru selectarea anticorpilor umani din biblioteci de anticorpi sunt descrise mai jos.

Anticorpii pot fi izolaţi prin intermediul filtrarea bibliotecilor combinatoriale pentru găsirea anticorpilor cu activitatea sau activităţile dorite. De exemplu, o varietate de metode sunt cunoscute în stadiul tehnicii pentru generarea bibliotecilor de afişare a fagelor şi pentru filtrarea acestor biblioteci pentru găsirea anticorpilor care posedă caracteristicile de legare dorite. Aceste metode sunt trecute în revistă, de exemplu, în Hoogenboom et al. în Methods in Molecular Biology 178: 1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001) şi descrise suplimentar, de exemplu, în McCafferty et al, (1990) Nature 348:552-554; Clackson et

al, (1991) Nature 352: 624-628; Marks et al, (1992) J. Mol. Biol 222: 581-597; Marks şi Bradbury, în Methods in Molecular Biology 248: 161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al, (2004) J. Mol. Biol. 338(2): 299-310; Lee et al., (2004) J. Mol. Biol. 340(5): 1073-1093; Fellouse, (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34): 12467-12472; şi Lee et al, (2004) J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132 şi publicaţia PCT WO 99/10494.

În anumite metode de afişare a fagelor, repertorii ale genelor V_H şi V_L sunt clonate separat de reacţia în lanţ polimerază (PCR) şi sunt recombinate aleatoriu în biblioteci de fage, care pot fi apoi filtrate pentru găsirea fagelor cu legare de antigen, după cum se descrie în Winter et al., (1994) Ann. Rev. Immunol., 12:433-455. De obicei, fagele prezintă fragmente de anticorp, fie ca fragmente Fv cu lanţ unic (scFv), fie ca fragmente Fab. Bibliotecile de la surse imunizate furnizează anticorpi cu afinitate ridicată la imunogen fără cerinţa de construire a hibridoamelor. Alternativ, repertoriul netratat anterior poate fi clonat (de exemplu, de la om) pentru a furniza o singură sursă de anticorpi unei game largi de non-auto-antigeni şi, de asemenea, auto-antigeni fără imunizare, conform descrierii din Griffiths et al., (1993) EMBO J 12:725-734. În final, bibliotecile netratate anterior pot fi realizate şi sintetic, clonând segmentele de gene V nerearanjate din celulele stem şi folosind primeri PCR care conţin secvenţe aleatorii pentru a codifica regiunile CDR3 extrem de variabile şi pentru a realiza rearanjarea in vitro, aşa cum este descris de Hoogenboom şi Winter (1992), J. Mol. Biol, 227:381-388. Publicaţiile de brevet care descriu bibliotecile de fage de anticorpi umani includ, de exemplu: Brevetul US nr. 5,750,373, şi Publicaţiile de brevet US nr. 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936 şi 2009/0002360.

În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 uman se leagă de o polipeptidă având secvenţa cu SECV ID NR: 1, 2, 3, 382, 383 sau 384. În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 uman se leagă la PD-1 şi inhibă legarea PD-1 la PD-L1 şi/sau la PD-L2. În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 uman se leagă la PD-1 şi inhibă legarea PD-1 la PD-L1. În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 uman se leagă la PD-1 şi inhibă legarea PD-1 la PD-L1 şi la PD-L2. În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 uman se leagă de PD-1 şi îmbunătăţeşte un răspuns imunitar la un subiect şi/sau creşte activarea celulelor T la un subiect, după administrarea anticorpului la subiect.

Exemple de anticorpi anti-PD-1 umani includ, de asemenea, anticorpi care concurează pentru legarea la PD-1 cu un anticorp uman sau fragment al acestuia descris aici. Astfel, în unele exemple de realizare, este prevăzut un anticorp anti-PD-1 uman care concurează pentru legarea la PD-1 cu un anticorp sau un fragment al acestuia, selectat din anticorpul 13407. În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 uman concurează pentru legarea la PD-1 cu un anticorp descris aici şi inhibă legarea PD-1 la PD-L1 şi/sau la PD-L2. În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 uman concurează pentru legarea la PD-1 cu un anticorp descris aici şi inhibă legarea PD-1 la PD-L1. În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 uman concurează pentru legarea la PD-1 cu un anticorp descris aici şi inhibă legarea PD-1 la PD-L1 şi la PD-L2. În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 uman concurează pentru legarea la PD-1 cu un anticorp descris aici şi îmbunătăţeşte un răspuns imunitar la un subiect şi/sau creşte activarea celulelor T la un subiect, după administrarea anticorpului la subiect.

În unele exemple de realizare, este prevăzut un anticorp anti-PD-1 uman himeric, în care anticorpul cuprinde regiunea variabilă de la un anticorp uman care leagă PD-1 şi regiunea constantă de la un anticorp uman diferit. În unele exemple de realizare, este prevăzut un anticorp anti-PD-1 uman himeric, în care anticorpul cuprinde CDR de la un anticorp uman care leagă PD-1 şi un cadru de la un anticorp uman diferit. În unele exemple de realizare, anticorpul nu este un anticorp uman în stare naturală.

În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 uman cuprinde una sau mai multe regiuni constante umane. În unele exemple de realizare, regiunea constantă umană a lanţului greu este un izotip selectat dintre IgA, IgG şi IgD. În unele exemple de realizare, regiunea constantă umană a lanţului uşor este un izotip selectat dintre κ şi λ. În unele exemple de realizare, un anticorp uman descris aici cuprinde o regiune constantă a IgG umane. În unele exemple de realizare, un anticorp uman descris aici cuprinde o regiune constantă a lanţului greu al IgG4 umane. În unele exemple de realizare, un anticorp uman descris aici cuprinde o regiune constantă a IgG4 umane şi un lanţ uşor al κ umane.

În unele exemple de realizare, când este de dorit funcţia efectoare, este selectat un anticorp anti-PD-1 uman care cuprinde o regiune constantă a lanţului greu al IgG1 umane sau o regiune constantă a lanţului greu al IgG3 umane. În unele exemple de realizare, când funcţia efectoare nu este de dorit, este selectat un anticorp anti-PD-1 uman care cuprinde o regiune constantă a lanţului greu al IgG4 sau IgG2 umană.

După cum se menţionează aici, termenul „anticorp uman" denotă genul de secvenţe posibile pentru constructul anticorpilor, nu o sursă de anticorpi.

Exemple de regiuni constante de anticorpi

În unele exemple de realizare, un anticorp descris aici cuprinde una sau mai multe regiuni constante umane. În unele exemple de realizare, regiunea constantă umană a lanţului greu este un izotip selectat dintre IgA, IgG şi IgD. În unele exemple de realizare, un anticorp descris aici cuprinde o regiune constantă a IgG1

umane. În unele exemple de realizare, când este de dorit funcţia efectoare, este selectat un anticorp anti-PD-1 care cuprinde o regiune constantă a lanţului greu al IgG1 umane sau o regiune constantă a lanţului greu al IgG3 umane. În unele exemple de realizare, când funcţia efectoare nu este de dorit, este selectat un anticorp anti-PD-1 care cuprinde o regiune constantă a lanţului greu al IgG4 sau IgG2 umană. În unele exemple de realizare, regiunea constantă umană a lanţului uşor este un izotip selectat dintre κ şi λ. În unele exemple de realizare, un anticorp descris aici cuprinde o regiune constantă a lanţului greu al IgG4 umane. În unele exemple de realizare, un anticorp descris aici cuprinde o regiune constantă a IgG4 umane şi un lanţ uşor al κ umane.

Pe parcursul întregii descrieri şi al revendicărilor, cu excepţia cazului în care se specifică explicit sau se cunoaşte de o persoană de specialitate în domeniu, numerotarea reziduurilor într-un lanţ greu al imunoglobulinei este cea a indexului UE conform Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991), încorporate în mod expres aici prin referinţă. „Indexul UE conform Kabat" se referă la numerotarea reziduurilor din anticorpul UE al IgG1 umane.

Aşa cum s-a menţionat mai sus, dacă este de dorit sau nu funcţia efectoare poate depinde de metoda particulară de tratament destinată pentru un anticorp. Astfel, în unele exemple de realizare, când este de dorit funcţia efectoare, este selectat un anticorp anti-PD-1 care cuprinde o regiune constantă a lanţului greu al IgG1 umane sau o regiune constantă a lanţului greu al IgG3 umane. În unele exemple de realizare, când funcţia efectoare nu este de dorit, este selectat un anticorp anti-PD-1 care cuprinde o regiune constantă a lanţului greu al IgG4 sau IgG2 umană.

În unele exemple de realizare, un anticorp cuprinde o regiune Fc variantă, cu cel puţin o substituţie de aminoacizi în comparaţie cu regiunea Fc a unei IgG de tip sălbatic sau a unui anticorp de tip sălbatic. În unele exemple de realizare, regiunea Fc variantă are două sau mai multe substituţii de aminoacizi în regiunea Fc a anticorpului de tip sălbatic. În unele exemple de realizare, regiunea Fc variantă are trei sau mai multe substituţii de aminoacizi în regiunea Fc a anticorpului de tip sălbatic. În unele exemple de realizare, regiunea Fc variantă are cel puţin una, două sau trei sau mai multe substituţii ale aminoacizilor în regiunea Fc descrise aici. În unele exemple de realizare, regiunea Fc variantă din prezentul va avea cel puţin aproximativ 80% omologie cu o regiune Fc a unei secvenţe native şi/sau cu o regiune Fc a unei polipeptide mamă. În unele exemple de realizare, regiunea Fc variantă din prezentul va avea cel puţin aproximativ 90% omologie cu o regiune Fc a unei secvenţe native şi/sau cu o regiune Fc a unei polipeptide mamă. În unele exemple de realizare, regiunea Fc variantă din prezentul va avea cel puţin aproximativ 95% omologie cu o regiune Fc a unei secvenţe native şi/sau cu o regiune Fc a unei polipeptide mamă. În unele exemple de realizare, o regiune constantă a lanţului greu nu are reziduul de lizină (K) C-terminal. În unele astfel de exemple de realizare, lanţul greu sau regiunea constantă a lanţului greu poate fi denumit(ă) „desK". În unele exemple de realizare, regiunea constantă a lanţului greu căreia îi lipseşte lizina C-terminală este o IgG, precum IgG1, IgG2, IgG3 sau IgG4.

În unele exemple de realizare, un anticorp prevăzut în prezentul este modificat pentru a creşte sau scădea măsura în care anticorpul este glicozilat. Adăugarea sau deleţia situsurilor de glicozilare la un anticorp poate fi realizată convenabil prin modificarea secvenţei de aminoacid, astfel încât să fie creat sau îndepărtat unul sau mai multe situsuri de glicozilare.

Acolo unde anticorpul cuprinde o regiune Fc, carbohidratul ataşat la acesta poate fi modificat. Anticorpii nativi produşi de celulele de la mamifer cuprind în mod tipic o oligozaharidă biantenară ramificată, care este în general ataşată printr-o legătură N la Asn297 din domeniul CH2 al regiunii Fc. *A se vedea, de exemplu*, Wright et al. TIBTECH 15:26-32 (1997). Oligozaharida poate include diverşi carbohidraţi, de exemplu, manoză, N-acetil glucozamină (GlcNAc), galactoză şi acid sialic, precum şi o fucoză ataşată la o GlcNAc în „tija" structurii oligozaharidei biantenară. În unele exemple de realizare, se pot face modificări ale oligozaharidei într-un anticorp pentru a crea variante de anticorpi cu anumite proprietăţi îmbunătăţite.

În unele exemple de realizare, variante de anticorpi sunt prevăzute, având o structură de carbohidraţi căreia îi lipseşte fucoza ataşată (direct sau indirect) la o regiune Fc. De exemplu, cantitatea de fucoză dintr-un asemenea anticorp poate fi de la 1% la 80%, de la 1% la 65%, de la 5% la 65% sau de la 20% la 40%. Cantitatea de fucoză este determinată prin calcularea cantităţii medii de fucoză în cadrul lanţului de zahăr la Asn297, raportat la suma tuturor glicostructurilor ataşate la Asn 297 (de exemplu structuri complexe, hibride şi cu conţinut ridicat de manoză), aşa cum este măsurat prin spectrometria de masă MALDI-TOF, aşa cum se descrie în WO 2008/077546, de exemplu. Asn297 se referă la reziduurile de asparagină situate la aproximativ poziţia 297 din regiunea Fc (numerotarea UE a reziduurilor din regiunea Fc); cu toate acestea, Asn297 se poate localiza la aproximativ ± 3 aminoacizi în amonte sau în aval de poziţia 297, adică între poziţiile 294 şi 300, din cauza variaţiilor minore de secvenţă în anticorpi. Astfel de variante de fucozilare pot avea funcţie ADCC îmbunătăţită. *A se vedea, de exemplu*, Publicaţia brevetului US Nr. US 2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd). Exemple de publicaţii legate de variantele de anticorpi „defucozilate" sau „fucoză-deficitare" includ: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US

2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004). Exemple de linii celulare capabile să producă anticorpi defucozilaţi includ celule CHO Lec13 cu deficienţă de fucozilare proteică (Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); Cererea de brevet US nr. US 2003/0157108 A1, Presta, L; şi WO 2004/056312 A1, Adams et al., în special la Exemplul 11), şi linii celulare knockout, precum gena alfa-1,6-fucoziltransferază, FUT8, celule CHO knockout (*a se vedea, de exemplu*, Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006); şi WO2003/085107).

Variante de anticorpi sunt prevăzute în continuare cu oligozaharide bisectate, de exemplu, în care o oligozaharidă biantenară ataşată la regiunea Fc a anticorpului este bisectată de GlcNAc. Astfel de variante de anticorpi pot avea fucozilare redusă şi/sau funcţie ADCC îmbunătăţită. Exemple de asemenea variante de anticorpi sunt descrise, de exemplu, în WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.); Brevetul US nr. 6,602,684 (Umana et al.); şi US 2005/0123546 (Umana et al.). Sunt prevăzute, de asemenea, variante de anticorpi cu cel puţin un reziduu de galactoză în oligozaharida ataşată la regiunea Fc. Astfel de variante de anticorpi pot avea funcţie CDC îmbunătăţită. Asemenea variante de anticorpi sunt descrise, de exemplu, în WO 1997/30087 (Patel et al.); WO 1998/58964 (Raju, S.); şi WO 1999/22764 (Raju, S.).

Sunt prevăzute, de asemenea, variante de anticorpi cu prelungiri ale secvenţelor lider amino-terminale. De exemplu, unul sau mai multe reziduuri de aminoacizi ale secvenţei lider amino-terminale sunt prezente la amino-terminalul oricărui unu sau mai multe lanţuri grele sau uşoare ale unui anticorp. Un exemplu de prelungire a secvenţei lider amino-terminale cuprinde sau constă din trei reziduuri de aminoacizi, VHS, prezentă pe unul sau pe ambele lanţuri uşoare ale unei variante de anticorp.

Timpul de înjumătăţire in vivo sau seric al polipeptidelor de legare cu afinitate ridicată pentru FcRn umană poate fi analizat, de exemplu, la şoareci transgenici, la oameni sau la primate non-umane la care se administrează polipeptidele cu o regiune Fc variantă. De asemenea, a se vedea, de exemplu, Petkova et al. International Immunology 18(12):1759-1769 (2006).

În unele exemple de realizare, varianta de anticorp mediază ADCC în prezenţa celulelor efectoare umane mai eficient decât un anticorp părinte. În unele exemple de realizare, varianta de anticorpi este substanţial mai eficientă la medierea ADCC in vitro, atunci când cantităţile de variantă de polipeptidă şi anticorp mamă utilizate în analiză sunt în esenţă la fel. În unele exemple de realizare, varianta de anticorpi este substanţial mai eficientă la medierea ADCC in vivo, atunci când cantităţile de variantă de polipeptidă şi anticorp mamă utilizate în analiză sunt în esenţă la fel. În general, astfel de variante vor fi identificate utilizând analiza in vitro ADCC conform celor dezvăluite aici, dar alte analize sau metode pentru determinarea activităţii ADCC, de exemplu, într-un model animal *etc.,* sunt avute în vedere.

Exemple de conjugaţi ai anticorpilor

În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 este conjugat cu o altă moleculă. În unele exemple de realizare, molecula suplimentară poate fi un marker detectabil, cum ar fi o etichetă. În unele exemple de realizare, molecula suplimentară poate fi o moleculă terapeutică, cum ar fi un agent citotoxic. În unele exemple de realizare, o etichetă şi/sau un agent citotoxic pot fi conjugate cu anticorpul. Aşa cum este utilizat aici, o etichetă este o fracţiune care facilitează detectarea anticorpilor şi/sau facilitează detectarea unei molecule la care se leagă anticorpul. Exemple nelimitative de etichete includ, dar nu sunt limitate la radioizotopi, grupuri fluorescente, grupuri enzimatice, grupuri chimioluminiscente, biotină, etichete epitop, etichete cu legare metal *etc.* O persoană de specialitate în domeniu poate selecta o etichetă adecvată conform aplicaţiei specifice.

Aşa cum este utilizat aici, un agent citotoxic este o fracţiune care reduce capacitatea proliferativă a uneia sau mai multor celule. O celulă are o capacitate proliferativă redusă atunci când celula devine mai puţin capabilă să se prolifereze, de exemplu, deoarece celula este supusă apoptozei sau moare în alt mod, celula nu mai trece prin ciclul celular şi/sau nu se divizează, celula se diferenţiază *etc.* Exemple nelimitative de agenţi citotoxici includ, dar nu sunt limitate la, radioizotopi, toxine şi agenţi chimioterapeutici. O persoană de specialitate în domeniu poate selecta un agent citotoxic adecvat conform aplicaţiei intenţionate. În unele exemple de realizare, agentul citotoxic este cel puţin unul dintre un anti-metabolit, un agent de alchilare, un antibiotic, un factor de creştere, o citokină, un agent anti-angiogenic, un agent anti-mitotic, o antraciclină, o toxină sau un agent apoptotic

În unele exemple de realizare, o etichetă şi/sau un agent citotoxic este conjugat cu un anticorp, folosind metode chimice in vitro. Exemple nelimitative de metode chimice de conjugare sunt cunoscute în stadiul tehnicii şi includ servicii, metode şi/sau reactivi disponibili pe piaţă de la, de exemplu, Thermo Scientific Life Science Research Produces (anterior Pierce; Rockford, III.), Prozyme (Hayward, Calif.), SACRI Antibody Services (Calgary, Canada), AbD Serotec (Raleigh, N.C.), *etc.* În unele exemple de realizare, atunci când o etichetă şi/sau un agent citotoxic este o polipeptidă, eticheta şi/sau agentul citotoxic

pot fi exprimate din acelaşi vector de exprimare cu cel puţin un lanţ de anticorp pentru a produce o polipeptidă care cuprinde eticheta şi/sau agentul citotoxic fuzionat pe un lanţ de anticorp. O persoană de specialitate în domeniu poate selecta o metodă adecvată pentru conjugarea unei etichete şi/sau a unui agent citotoxic la un anticorp conform aplicaţiei intenţionate.

În unele exemple de realizare, conjugarea poate fi covalentă. În unele exemple de realizare, conjugarea poate fi necovalentă. În unele exemple de realizare, conjugarea se poate realiza printr-o interacţiune de legare specifică, de exemplu, prin legarea unui anticorp secundar.

Exemple de secvenţe lider

Pentru ca unele proteine secretate să exprime şi să fie secretate în cantităţi mari, poate fi de dorit o secvenţă lider de la o proteină heterologă. În unele exemple de realizare, utilizarea de secvenţe lider heteroloage poate fi avantajoasă prin faptul că o polipeptidă matură rezultată poate rămâne neschimbată atunci când secvenţa lider este eliminată în ER în timpul procesului de secreţie. Adăugarea unei secvenţe lider heteroloage poate fi utilă pentru a exprima şi secreta unele proteine.

Anumite exemple de secvenţe lider sunt descrise, de exemplu, în Baza de date online a secvenţelor lider, păstrată de Departamentul de Biochimie, Universitatea Naţională din Singapore. A se vedea Choo et al., BMC Bioinformatics, 6: 249 (2005); şi Publicaţia PCT nr. WO 2006/081430.

III. Exprimarea şi producţia anticorpilor

Molecule de acid nucleic care codifică anticorpi anti-PD-1

Sunt prevăzute aici molecule de acid nucleic care cuprind polinucleotide care codifică unul sau mai multe lanţuri ale unui anticorp anti-PD-1. În unele exemple de realizare, o moleculă de acid nucleic cuprinde o polinucleotidă care codifică un lanţ greu sau un lanţ uşor al unui anticorp anti-PD-1. În unele exemple de realizare, o moleculă de acid nucleic cuprinde atât o polinucleotidă care codifică un lanţ greu cât şi o polinucleotidă care codifică un lanţ uşor ale unui anticorp anti-PD-1. În unele exemple de realizare, o primă moleculă de acid nucleic cuprinde o primă polinucleotidă care codifică un lanţ greu şi o a doua moleculă de acid nucleic cuprinde o a doua polinucleotidă care codifică un lanţ uşor.

În unele exemple de realizare, lanţul greu şi lanţul uşor sunt exprimate dintr-o moleculă de acid nucleic sau din două molecule de acid nucleic separate, ca două polipeptide separate. În unele exemple de realizare, cum ar fi atunci când un anticorp este un scFv, o singură polinucleotidă codifică o singură polipeptidă, cuprinzând atât un lanţ greu, cât şi un lanţ uşor legate între ele.

În unele exemple de realizare, o polinucleotidă care codifică un lanţ greu sau un lanţ uşor al unui anticorp anti-PD-1 cuprinde o secvenţă de nucleotide care codifică cel puţin una dintre CDR prevăzute aici. În unele exemple de realizare, o polinucleotidă care codifică un lanţ greu sau un lanţ uşor al unui anticorp anti-PD-1 cuprinde o secvenţă de nucleotide care codifică cel puţin 3 dintre CDR prevăzute aici. În unele exemple de realizare, o polinucleotidă care codifică un lanţ greu sau un lanţ uşor al unui anticorp anti-PD-1 cuprinde o secvenţă de nucleotide care codifică cel puţin 6 dintre CDR prevăzute aici. În unele exemple de realizare, o polinucleotidă care codifică un lanţ greu sau un lanţ uşor ale unui anticorp anti-PD-1 cuprinde o secvenţă de nucleotide care codifică o secvenţă lider care, atunci când este translatată, se află la terminalul N al lanţului greu sau al lanţului uşor. După cum s-a discutat mai sus, secvenţa lider poate fi secvenţa lider nativă cu lanţ greu sau uşor sau poate fi o altă secvenţă lider heterologă.

În unele exemple de realizare, acidul nucleic este unul care codifică oricare dintre secvenţele de aminoacizi pentru anticorpii din Tabelul cu secvenţe de aici. În unele exemple de realizare, acidul nucleic este unul care este cel puţin 80% identic cu un acid nucleic care codifică oricare dintre secvenţele aminoacide pentru anticorpii din Tabelul cu secvenţe de aici, de exemplu, cel puţin 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 sau 99% identică. În unele exemple de realizare, acidul nucleic este unul care se hibridizează la oricare una sau mai multe secvenţe de acid nucleic prevăzute aici. În unele exemple de realizare, hibridizarea este în condiţii moderate. În unele exemple de realizare, hibridizarea se află în condiţii extrem de stringente, cum ar fi: cel puţin aproximativ 6X SSC şi 1% SDS la 65°C, cu o primă spălare timp de 10 minute la aproximativ 42°C, cu aproximativ 20% (v/v) formamidă în 0,1X SSC, şi cu o spălare ulterioară cu 0,2 X SSC şi 0,1% SDS la 65°C.

Moleculele de acid nucleic pot fi construite folosind tehnici de ADN recombinant, convenţionale în stadiul tehnicii. În unele exemple de realizare, o moleculă de acid nucleic este un vector de exprimare care este adecvat pentru exprimarea într-o celulă gazdă selectată.

Sunt prevăzuţi vectori care cuprind polinucleotide care codifică lanţuri grele anti-PD-1 şi/sau lanţuri uşoare anti-PD-1. Sunt, de asemenea, prevăzuţi vectori care cuprind polinucleotide care codifică lanţuri grele anti-PD-1 şi/sau lanţuri uşoare anti-PD-1. Aceşti vectori includ, dar nu sunt limitaţi la vectori ADN, vectori de fage, vectori virali, vectori retrovirali *etc*. În unele exemple de realizare, un vector cuprinde o primă

secvență de polinucleotide care codifică un lanț greu și o a doua secvență de polinucleotide care codifică un lanț ușor. În unele exemple de realizare, lanțul greu și lanțul ușor sunt exprimate dintr-un vector ca două polipeptide separate. În unele exemple de realizare, lanțul greu și lanțul ușor sunt exprimate ca parte a unei singure polipeptide, precum, de exemplu, atunci când anticorpul este un scFv.

În unele exemple de realizare, un prim vector cuprinde o polinucleotidă care codifică un lanț greu și un al doilea vector cuprinde o polinucleotidă care codifică un lanț ușor. În unele exemple de realizare, primul vector și al doilea vector sunt transfectate în celulele gazdă în cantități similare (precum cantități molare similare sau cantități masice similare). În unele exemple de realizare, un raport molar sau masic între 5:1 și 1:5 al primului vector și al celui de-al doilea vector este transfectat la celulele gazdă. În unele exemple de realizare, este utilizat un raport masic între 1:1 și 1:5 pentru vectorul care codifică lanțul greu și vectorul care codifică lanțul ușor. În unele exemple de realizare, este utilizat un raport masic de 1:2 pentru vectorul care codifică lanțul greu și vectorul care codifică lanțul ușor.

În unele exemple de realizare, este selectat un vector optimizat pentru exprimarea polipeptidelor în celulele CHO sau derivate din CHO sau în celulele NSO. Exemple de astfel de vectori sunt descrise, de exemplu, în Running Deer et al., Biotechnol. Prog. 20:880-889 (2004).

Celule gazdă

În unele exemple de realizare, lanțurile grele ale anticorpului anti-PD-1 și/sau lanțurile ușoare ale anticorpului anti-PD-1 pot fi exprimate în celule procariote, cum ar fi celulele bacteriene; sau în celulele eucariote, cum ar fi celulele fungice (cum ar fi levura), celulele vegetale, celule de la insecte și celule de la mamifere. Astfel de exprimare poate fi realizată, de exemplu, în conformitate cu procedurile cunoscute în stadiul tehnicii. Exemple de celule eucariote care pot fi utilizate pentru a exprima polipeptide includ, dar nu se limitează la, celulele COS, inclusiv celulele COS 7; celule 293, inclusiv celulele 293-6E; celule CHO, inclusiv CHO-S, DG44. Celule Lec13 CHO și celule FUT8 CHO; celule PER.C6® (Crucell); și celule NSO. În unele exemple de realizare, lanțurile grele ale anticorpului anti-PD-1 și/sau lanțurile ușoare ale anticorpului anti-PD-1 pot fi exprimate în levuri. *A se vedea, de exemplu*, Publicația brevetului US nr. 2006/0270045 A1. În unele exemple de realizare, o celulă gazdă eucariotă particulară este selectată pe baza capacității sale de a realiza modificările post-translație dorite la lanțurile grele ale anticorpului anti-PD-1 și/sau la lanțurile ușoare ale anticorpului anti-PD-1. De exemplu, în unele exemple de realizare, celulele CHO produc polipeptide care au un nivel mai ridicat de sialilare decât aceeași polipeptidă produsă în celulele 293.

Introducerea unuia sau mai multor acizi nucleici într-o celulă gazdă dorită poate fi realizată prin orice metodă, inclusiv, dar fără a se limita la, transfectarea fosfatului de calciu, transfectarea mediată de DEAE-dextran, trasfectarea mediată de lipide cationice, electroporare, transducție, infecție *etc*. Exemple nelimitative de metode sunt descrise, de exemplu, în Sambrook *et al*., Molecular Cloning, A Laboratory Manual, ed. a 3-a. Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001). Acizii nucleici pot fi transfectați tranzitoriu sau stabil în celulele gazdă dorite, conform oricărei metode adecvate.

Sunt prevăzute, de asemenea, celule gazdă cuprinzând oricare din polinucleotidele sau vectorii descriși în prezentul. În unele exemple de realizare, este prevăzută o celulă gazdă care cuprinde un anticorp anti-PD-1. Orice celule gazdă capabile de supra-exprimarea ADN-urilor heteroloage pot fi utilizate în scopul izolării genelor care codifică anticorpul, polipeptida sau proteina de interes. Exemple nelimitative de celule gazdă de la mamifere includ, fără limitare, celule COS, HeLa și CHO. A se vedea, de asemenea, Publicația PCT Nr. WO 87/04462. Celule gazdă de la non-mamifere adecvate sunt procariotele (cum ar fi *E. coli* sau *B. subtillis*) și levuri (cum ar fi *S. cerevisae*, *S. pombe*; sau *K. lactis*).

Purificarea anticorpilor

Anticorpii anti-PD-1 pot fi purificați prin orice metodă adecvată. Astfel de metode includ, fără limitare, utilizarea matricelor de afinitate sau cromatografia de interacțiune hidrofobă. Liganzi de afinitate adecvați includ ROR1 ECD și liganzi care leagă regiunile constante ale anticorpilor. De exemplu, o Proteină A, Proteină G, Proteină A/G sau o coloană de afinitate a anticorpilor poate fi utilizată pentru a lega regiunea constantă și pentru a purifica un anticorp anti-PD-1. Cromatografia interactivă hidrofobă, de exemplu, o coloană de butil sau fenil, poate fi de asemenea adecvată pentru purificarea unor polipeptide, cum ar fi anticorpii. Cromatografia cu schimb de ioni (de exemplu cromatografie cu schimb de anioni și/sau cromatografie cu schimb de cationi) poate fi, de asemenea, adecvată pentru purificarea anumitor polipeptide, cum ar fi anticorpii. Cromatografia în mod mixt (de exemplu, fază inversă/schimb de anioni, fază inversă/schimb de cationi, interacțiune hidrofilă/schimb de anioni, interacțiune hidrofilă/schimburi de cationi *etc*.) poate fi, de asemenea, adecvat pentru purificarea unor polipeptide, cum ar fi anticorpii. Multe metode de purificare a polipeptidelor sunt cunoscute în stadiul tehnicii.

Producția de anticorpi fără celule

În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 este produs într-un sistem fără celule. Sunt descrise exemple nelimitative de sisteme fără celule, de exemplu, în Sitaraman et al., Methods Mol. Biol. 498: 229-44 (2009); Spirin, Trends Biotechnol. 22: 538-45 (2004); Endo et al., Biotechnol. Adv. 21: 695-713 (2003).

Compoziții

În unele exemple de realizare, sunt prevăzuți anticorpi preparați prin metodele descrise mai sus. În unele exemple de realizare, anticorpul este preparat într-o celulă gazdă. În unele exemple de realizare, anticorpul este preparat într-un sistem fără celule. În unele exemple de realizare, anticorpul este purificat. În unele exemple de realizare, anticorpul preparat într-o celulă gazdă sau un sistem fără celule este un anticorp himeric. În unele exemple de realizare, anticorpul preparat într-o celulă gazdă sau un sistem fără celule este un anticorp umanizat. În unele exemple de realizare, anticorpul preparat într-o celulă gazdă sau un sistem fără celule este un anticorp uman. În unele exemple de realizare, este prevăzut un mediu de cultură a celulelor care cuprinde un anticorp anti-PD-1. În unele exemple de realizare, este prevăzută un fluid de cultură a celulelor gazdă care cuprinde un anticorp anti-PD-1.

În unele exemple de realizare, sunt prevăzute compoziții care cuprind anticorpi preparați prin metodele descrise mai sus. În unele exemple de realizare, compoziția cuprinde un anticorp preparat într-o celulă gazdă. În unele exemple de realizare, compoziția cuprinde un anticorp preparat într-un sistem fără celule. În unele exemple de realizare, compoziția cuprinde un anticorp purificat. În unele exemple de realizare, compoziția cuprinde un anticorp himeric preparat într-o celulă gazdă sau un sistem fără celule. În unele exemple de realizare, compoziția cuprinde un anticorp umanizat preparat într-o celulă gazdă sau un sistem fără celule. În unele exemple de realizare, compoziția cuprinde un anticorp uman preparat într-o celulă gazdă sau un sistem fără celule.

În unele exemple de realizare, este prevăzută o compoziție cuprinzând anticorpi anti-PD-1 la o concentrație mai mare decât aproximativ oricare dintre 10 mg/mL, 20 mg/mL, 30 mg/mL, 40 mg/mL, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 125 mg/mL, 150 mg/mL, 175 mg/mL, 200 mg/mL, 225 mg/mL sau 250 mg/mL. În unele exemple de realizare, compoziția cuprinde un anticorp himeric preparat într-o celulă gazdă sau un sistem fără celule. În unele exemple de realizare, compoziția cuprinde un anticorp umanizat preparat într-o celulă gazdă sau un sistem fără celule. În unele exemple de realizare, compoziția cuprinde un anticorp uman preparat într-o celulă gazdă sau un sistem fără celule.

IV. Compoziții terapeutice și metode

Metode de tratare a bolilor utilizând anticorpi anti-PD-1

Anticorpii și compozițiile care cuprind anticorpi sunt prevăzuți pentru utilizarea în metode de tratament pentru oameni sau animale. Exemple nelimitative de boli care pot fi tratate cu anticorpi anti-PD-1 includ, dar nu se limitează la cancer.

În unele exemple de realizare, este prevăzut un anticorp în conformitate cu revendicările, pentru utilizare într-o metodă de tratare a cancerului, în care celulele dintr-o probă din tumoare exprimă PD-L1. În unele astfel de exemple de realizare, tumoarea poate fi considerată ca fiind PD-L1-pozitivă sau ca exprimând PD-L1. Exprimarea PD-L1 poate fi determinată prin IHC, de ex., așa cum este discutat aici. În unele exemple de realizare, se consideră că o tumoare exprimă PD-L1 atunci când o probă din tumoare indică o colorație de 1+, 2+ sau 3+ a PD-L1 prin IHC. În unele exemple de realizare, proba din tumoare prezintă colorație 2+ sau 3+ a PD-L1 prin IHC. În unele exemple de realizare, o probă de tumoare de la un subiect este analizată pentru exprimarea PD-L1 și subiectul este selectat pentru tratamentul cu un anticorp descris aici, dacă proba de tumoare prezinte exprimare PD-L1. În unele exemple de realizare, subiectul este selectat dacă proba tumorală prezintă o exprimare crescută a PD-L1.

În unele exemple de realizare, un subiect este selectat pentru tratamentul cu un anticorp anti-PD-1 prevăzut aici, dacă tumoarea subiectului este cu PD-L1^{RIDICAT}. În unele exemple de realizare, un subiect este selectat pentru tratamentul cu un anticorp anti-PD-1 prevăzut aici, dacă tumoarea subiectului este cu PD-L1^{SCĂZUT}. În unele exemple de realizare, un subiect este selectat pentru tratamentul cu un anticorp anti-PD-1 prevăzut aici, dacă tumoarea subiectului este cu PD-1^{RIDICAT}/PD-L1^{SCĂZUT}. În unele exemple de realizare, un subiect este selectat pentru tratamentul cu un anticorp anti-PD-1 prevăzut aici, dacă tumoarea subiectului este cu PD-1^{RIDICAT}/PD-L1^{RIDICAT}.

Anticorpul anti-PD-1 poate fi administrat subiecților după cum este nevoie. Determinarea frecvenței de administrare poate fi făcută de persoane de specialitate în domeniu, cum ar fi un medic curant, pe baza considerațiilor privind afecțiunea tratată, vârsta subiectului tratat, gravitatea afecțiunii tratate, starea generală a de sănătate a pacientului tratat și alte asemenea. În unele exemple de realizare, o doză eficientă dintr-un

anticorp anti-PD-1 este administrată unui subiect o dată sau de mai multe ori. În unele exemple de realizare, o doză eficientă dintr-un anticorp anti-PD-1 este administrată subiectului o dată pe lună, mai puțin de o dată pe lună, precum, de exemplu, o dată la două luni sau o dată la trei luni. În unele exemple de realizare, o doză eficientă dintr-un anticorp anti-PD-1 este administrată subiectului mai puțin de o dată pe lună, precum, de exemplu, o dată la trei săptămâni, o dată la două săptămâni sau o dată pe săptămână. O doză eficientă dintr-un anticorp anti-PD-1 este administrată unui subiect cel puțin o dată. În unele exemple de realizare, doza eficientă dintr-un anticorp anti-PD-1 poate fi administrată de mai multe ori, inclusiv pe perioade de cel puțin o lună, cel puțin șase luni sau cel puțin un an.

În unele exemple de realizare, compozițiile farmaceutice sunt administrate într-o cantitate eficientă pentru tratamentul (inclusiv profilaxia) cancerului. Cantitatea eficientă terapeutic depinde în mod tipic de greutatea subiectului tratat, de starea fizică sau de sănătate a acestuia, de întinderea afecțiunii care urmează să fie tratată sau de vârsta subiectului tratat. În general, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 10 mg/kg greutate corporală la aproximativ 100 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 50 µg/kg greutate corporală la aproximativ 5 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 100 µg/kg greutate corporală la aproximativ 10 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 100 µg/kg greutate corporală la aproximativ 20 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 0,5 mg/kg greutate corporală la aproximativ 20 mg/kg greutate corporală per doză.

Compozițiile farmaceutice sunt administrate într-o cantitate eficientă pentru îmbunătățirea unui răspuns imun și/sau creșterea activării celulelor T la un subiect.

Cantitatea eficientă terapeutic depinde în mod tipic de greutatea subiectului tratat, de starea fizică sau de sănătate a acestuia, de întinderea afecțiunii care urmează să fie tratată sau de vârsta subiectului tratat. În general, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 10 mg/kg greutate corporală la aproximativ 100 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 50 µg/kg greutate corporală la aproximativ 5 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 100 µg/kg greutate corporală la aproximativ 10 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 100 µg/kg greutate corporală la aproximativ 20 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 0,5 mg/kg greutate corporală la aproximativ 20 mg/kg greutate corporală per doză.

Compoziții farmaceutice

În unele exemple de realizare, compozițiile care cuprind anticorpi anti-PD-1 sunt furnizate în preparate cu o varietate largă de agenți purtători acceptabili din punct de vedere farmaceutic (*a se vedea, de exemplu*, Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, ed. a 20-a (2003); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, ed. a 7-a, Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, ed. a 3-a, Pharmaceutical Press (2000)). Sunt disponibili diverși agenți purtători acceptabili din punct de vedere farmaceutic, care includ vehicule, adjuvanți și diluanți. Mai mult, sunt disponibile și diverse substanțe auxiliare acceptabile din punct de vedere farmaceutic, cum ar fi agenți de ajustare a pH-ului și agenți tampon, agenți de reglare a tonicității, stabilizatori, umectanți și asemenea. Exemple nelimitative de agenți purtători includ soluțiile saline, soluțiile saline tamponate, dextroză, apă, glicerol, etanol și combinații ale acestora.

În unele exemple de realizare, este prevăzută o compoziție farmaceutică care cuprinde un anticorp anti-PD-1. În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde un anticorp himeric. În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde un anticorp umanizat. În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde un anticorp preparat într-o celulă gazdă sau un sistem fără celule, așa cum este descris aici. În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde un agent purtător acceptabil farmaceutic.

În unele exemple de realizare, compozițiile farmaceutice sunt administrate într-o cantitate eficientă pentru tratamentul (inclusiv profilaxia) cancerului. Cantitatea eficientă terapeutic depinde în mod tipic de greutatea subiectului tratat, de starea fizică sau de sănătate a acestuia, de întinderea afecțiunii care urmează să fie tratată sau de vârsta subiectului tratat. În general, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 0,05 mg/kg greutate corporală la aproximativ 100 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 10 µg/kg greutate corporală la aproximativ 100 mg/kg greutate corporală per doză. În unele

exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 50 µg/kg greutate corporală la aproximativ 5 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 100 µg/kg greutate corporală la aproximativ 10 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 100 µg/kg greutate corporală la aproximativ 20 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 0,5 mg/kg greutate corporală la aproximativ 20 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 0,5 mg/kg greutate corporală la aproximativ 10 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 0,05 mg/kg greutate corporală la aproximativ 20 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 0,05 mg/kg greutate corporală la aproximativ 10 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 5 mg/kg greutate corporală sau mai puțin, de exemplu mai puțin de 4, mai puțin de 3, mai puțin de 2 sau mai puțin de 1 mg/kg de anticorp.

În unele exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 pot fi prezenți într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 50 µg/kg greutate corporală la aproximativ 5 mg/kg greutate corporală per doză. De exemplu, în unele exemple de realizare, o doză pentru o persoană de 20 kg poate fi cuprinsă într-un interval de la aproximativ 1 mg la aproximativ 100 mg. În unele exemple de realizare, doza poate fi cuprinsă într-un interval de la 2 mg la 200 mg de anticorp anti-PD-1. În unele exemple de realizare, doza poate fi cuprinsă într-un interval de la 10 mg la 400 mg de anticorp anti-PD-1.

Căi de administrare

În unele exemple de realizare, pot fi administrați anticorpi anti-PD-1 *in vivo* prin diverse căi, inclusiv, dar fără a se limita la, intravenos, intra-arterial, parenteral, intratumoral, intraperitoneal sau subcutanat. Preparatul și calea de administrare adecvate pot fi selectate în conformitate cu aplicația vizată.

Terapia combinată

Anticorpii anti-PD-1 pot fi administrați ca monoterapie sau împreună cu alte moduri de tratament. Acestea pot fi prevăzute înainte, în mod substanțial contemporan cu și/sau după alte moduri de tratament, de exemplu intervenție chirurgicală, chimioterapie, radioterapie sau administrarea unui medicament biologic, cum ar fi un alt anticorp terapeutic. În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 este administrat în conjuncție cu un alt agent anti-cancer.

În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 este administrat concomitent cu un al doilea agent terapeutic. De exemplu, cei doi sau mai mulți agenți terapeutici sunt administrați cu o separare de timp de cel mult aproximativ 60 minute, precum nu mai mult de aproximativ oricare dintre 30, 15, 10, 5 sau 1 minut. În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 este administrat în secvență cu un al doilea agent terapeutic. De exemplu, cei doi sau mai mulți agenți terapeutici sunt administrați cu o separare de timp mai mare de aproximativ 15 minute, precum aproximativ oricare dintre 20, 30, 40, 50 sau 60 minute, 1 zi, 2 zile, 3 zile, 1 săptămână, 2 săptămâni sau 1 lună sau mai mult.

În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 este administrat cu o a doua metodă terapeutică de tratament. Astfel, administrarea unui anticorp prevăzut în prezentul document poate fi în combinație cu un alt sistem de tratament.

În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 prevăzut aici este administrat cu o terapie anti-ICOS. În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 prevăzut aici este administrat cu un anticorp care se leagă Costimulatorul inductibil de Celule T (ICOS). În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 prevăzut aici este administrat cu un anticorp izolat care leagă ICOS, unde anticorpul anti-ICOS este un agonist al celulelor T CD4+ (cum ar fi celulele T efectoare CD4+ (Teff)). În unele exemple de realizare, anticorpul care leagă ICOS este un agonist al celulelor T CD4+ (precum celule Teff CD4+) și consumă celule T regulatoare (Treg). În unele exemple de realizare, anticorpul care leagă ICOS consumă celulele Treg, dar nu consumă celulele Teff. În unele exemple de realizare, anticorpul care leagă ICOS induce semnalizare pAKT pe celulele T CD4+. În unele exemple de realizare, anticorpul izolat care leagă ICOS induce semnalizare pAKT pe celulele T CD4+ și consumă celule Treg. În unele exemple de realizare, anticorpul izolat leagă ICOS în conformitate cu revendicările. Un anticorp care leagă ICOS poate cuprinde:

(a) HCDR1 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 326; (b) HCDR2 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 327; (c) HCDR3 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 328; (d) LCDR1 cuprinzând secvența de aminoacizi cu SECV ID NR: 329; (e) LCDR2 cuprinzând secvența de

aminoacizi cu SECV ID NR: 330; şi (f) LCDR3 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 331; sau
(a) HCDR1 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 334; (b) HCDR2 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 335; (c) HCDR3 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 336; (d) LCDR1 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 337; (e) LCDR2 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 338; şi (f) LCDR3 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 339; sau
(a) HCDR1 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 342; (b) HCDR2 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 343; (c) HCDR3 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 344; (d) LCDR1 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 345; (e) LCDR2 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 346; şi (f) LCDR3 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 347; sau
(a) HCDR1 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 350; (b) HCDR2 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 351; (c) HCDR3 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 352; (d) LCDR1 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 353; (e) LCDR2 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 354; şi (f) LCDR3 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 355; sau
(a) HCDR1 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 358; (b) HCDR2 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 359; (c) HCDR3 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 360; (d) LCDR1 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 361; (e) LCDR2 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 362; şi (f) LCDR3 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 363; sau
(a) HCDR1 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 366; (b) HCDR2 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 367; (c) HCDR3 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 368; (d) LCDR1 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 369; (e) LCDR2 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 370; şi (f) LCDR3 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 371; sau
(a) HCDR1 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 374; (b) HCDR2 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 375; (c) HCDR3 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 376; (d) LCDR1 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 377; (e) LCDR2 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 378; şi (f) LCDR3 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 379.

În unele exemple de realizare, este prevăzut un anticorp care leagă ICOS, unde anticorpul cuprinde o regiune variabilă a lanţului greu (V_H) şi o regiune variabilă a lanţului uşor (V_L), unde:

V_H este cel puţin 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identică secvenţei de aminoacizi cu SECV ID NR: 324 şi V_L este de cel puţin 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identică secvenţei de aminoacizi cu SECV ID NR: 325; sau
V_H este cel puţin 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identică secvenţei de aminoacizi cu SECV ID NR: 332 şi V_L este de cel puţin 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identică secvenţei de aminoacizi cu SECV ID NR: 333; sau
V_H este cel puţin 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identică secvenţei de aminoacizi cu SECV ID NR: 340 şi V_L este de cel puţin 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identică secvenţei de aminoacizi cu SECV ID NR: 341; sau
V_H este cel puţin 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identică secvenţei de aminoacizi cu SECV ID NR: 348 şi V_L este de cel puţin 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identică secvenţei de aminoacizi cu SECV ID NR: 349; sau
V_H este cel puţin 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identică secvenţei de aminoacizi cu SECV ID NR: 356 şi V_L este de cel puţin 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identică secvenţei de aminoacizi cu SECV ID NR: 357; sau
V_H este cel puţin 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identică secvenţei de aminoacizi cu SECV ID NR: 364 şi V_L este de cel puţin 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identică secvenţei de aminoacizi cu SECV ID NR: 365; sau
V_H este cel puţin 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identică secvenţei de aminoacizi cu SECV ID NR: 372 şi V_L este de cel puţin 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% sau 100% identică secvenţei de aminoacizi cu SECV ID NR: 373.

În general, anticorpii anti-ICOS pot fi administraţi într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 10 µmg/kg greutate corporală la aproximativ 100 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare, anticorpii anti-ICOS pot fi administraţi într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 50 µg/kg greutate corporală la aproximativ 5 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare,

anticorpii anti-ICOS pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 100 μg/kg greutate corporală la aproximativ 10 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare, anticorpii anti-ICOS pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 100 μg/kg greutate corporală la aproximativ 20 mg/kg greutate corporală per doză. În unele exemple de realizare, anticorpii anti-ICOS pot fi administrați într-o cantitate în intervalul de la aproximativ 0,5 mg/kg greutate corporală la aproximativ 20 mg/kg greutate corporală per doză.

În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 prevăzut în prezentul este administrat împreună cu un anticorp agonist anti-OX40 (precum Medi6469, MedImmune; MOXR0916/RG7888, Roche). În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 prevăzut în prezentul este administrat cu un anticorp anti-CTLA4 (precum ipilimumab, YERVOY®, BMS).

În unele exemple de realizare, un agent terapeutic suplimentar este un agent de chimioterapie. Exemple de agenți chimioterapeutici care pot fi combinați cu anticorpii anti-PD-1 prevăzuți aici includ, însă nu sunt limitate la, capectiabină, ciclofosfamidă, dacarbazină, temozolomidă, ciclofosfamidă, docetaxel, doxorubicină, daunorubicidă, cisplatină, carboplatină, epirubicină, eribulină, 5-FU, gemcitabină, irinotecan, ixabepilonă, metotrexat, mitoxantronă, oxaliplatină, paclitaxel, nab-paclitaxel, ABRAXANE® (paclitaxel legat de proteină), pemetrexed, vinorelbină și vincristină. În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 prevăzut aici este administrat cu cel puțin un inhibitor de kinază. Exemple nelimitative de inhibitori de kinază includ erlotinib, afatinib, gefitinib, crizotinib, dabrafenib, trametinib, vemurafenib și cobimetanib.

În unele exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un inhibitor IDO. Sunt descrise exemple nelimitative de inhibitori IDO, de exemplu, în US 2016/0060237; și US 2015/0352206. Exemple nelimitative de inhibitori IDO includ Indoximod (Nou Link Genetics), INCB024360 (Incyte Corp), 1-metil-D-triptofan (New Link Genetics) și GDC-0919 (Genentech).

În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 prevăzut în prezentul document este administrat în combinație cu un medicament de modificare a imunității (IMiD). Exemple nelimitative de IMiD includ talidomida, lenalidomida și pomalidomida.

În unele exemple de realizare, un agent terapeutic suplimentar este un vaccin anti-cancer. Vaccinurile anti-cancer au fost investigate ca o potențială abordare a transferului de antigeni și activarea celulelor dendritice. În particular, vaccinarea în combinație cu molecule checkpoint imunologice sau agoniști pentru căi costimulatoare au arătat dovezi de toleranță copleșitoare și generează răspuns anti-tumoral crescut. S-a testat o gamă de vaccinuri anti-cancer care utilizează abordări diferite pentru promovarea unui răspuns imunitar împotriva tumorii (*a se vedea, de exemplu,* Emens LA, Expert Opin Emerg Drugs 13(2): 295-308 (2008)). Au fost concepute abordări pentru a îmbunătăți răspunsul celulelor B, celulelor T sau antigenului profesional care prezintă celule împotriva tumorilor. Exemple de tipuri de vaccinuri anti-cancer includ, dar nu se limitează la, vaccinuri pe bază de peptide care utilizează țintirea antigenilor tumorali distincți, care pot fi administrate sub formă de peptide/proteine sau ca vectori ADN proiectați genetic, virusuri, bacterii sau alte asemenea; și abordări biologice celulare, de exemplu, pentru dezvoltarea vaccinului anti-cancer împotriva unor ținte mai puțin bine definite, inclusiv, fără a se limita la, vaccinuri dezvoltate din celule dendritice derivate de la pacient, celule tumorale autologe sau lizate celulare tumorale, celule tumorale alogene și alte asemenea.

Astfel, în anumite exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 prevăzuți aici pot fi utilizați în asociere cu un vaccin anti-cancer. Exemple de vaccinuri anti-cancer includ, dar nu sunt limitate la, vaccinuri cu celule dendritice, virusuri oncolitici, vaccinuri cu celule tumorale etc. În unele exemple de realizare, astfel de vaccinuri cresc răspunsul anti-tumoral. Exemple de vaccinuri anti-cancer care pot fi utilizate în asociere cu anticorpii anti-PD-1 prevăzuți în prezentul document includ, fără limitare, vaccinul MAGE3 (de ex., pentru melanom și cancer de vezică urinară), vaccinul MUC1 (de exemplu, pentru cancer de sân), EGFRv3 (precum Rindopepimut, de exemplu, pentru cancer cerebral, inclusiv glioblastom multiforme) sau ALVAC-CEA (de exemplu, pentru cancere CEA+).

Exemple nelimitative de vaccinuri anti-cancer includ, de asemenea, Sipuleucel-T, derivat din celule mononucleare din sângele periferic autologe (PBMC) care includ celule care prezintă antigen (*a se vedea, de ex.*, Kantoff PW et al., *N Engl J Med 363*:411-22 (2010)). În generarea Sipuleucel-T, PBMC ale pacientului sunt activate *ex vivo* cu PA2024, o proteină recombinantă de fuziune a fosfatazei acide prostatice (un antigen prostatal) și factor de stimulare a coloniilor granulocitare-macrofage (un activator de celule imunitare). O altă abordare pentru unui vaccin anti-cancer candidat este de a genera un răspuns imunitar împotriva peptidelor specifice care au suferit mutație în țesutul tumoral, cum ar fi melanom (*a se vedea, de ex.,* Carreno BM et al., Science 348:6236 (2015)). Astfel de peptide ce au suferit mutație pot fi denumite, în unele exemple de realizare, neoantigeni. Ca un exemplu nelimitativ de utilizare a neoantigenilor în vaccinurile tumorale, neoantigenii din tumoare prevăzuți a lega proteina complexă de histocompatibilitate majoră HLA-A*02:01 sunt identificați pentru pacienții individuali cu cancer, precum melanom. Celulele dendritice de la pacient sunt maturate *ex vivo,* apoi incubate cu neoantigeni. Celulele dendritice activate sunt apoi administrate pacientului. În unele exemple de realizare, în urma administrării vaccinului anti-cancer, imunitatea celulelor T robuste împotriva neoantigenului este detectabilă.

În unele astfel de exemple de realizare, vaccinul anticancer este dezvoltat folosind un neoantigen. În unele exemple de realizare, vaccinul anticancer este un vaccin ADN. În unele exemple de realizare, vaccinul anticancer este un virus proiectat în laborator care cuprinde un antigen de cancer, cum ar fi PROSTVAC (rilimogene galvacirepvec/rilimogene glafolivec). În unele exemple de realizare, vaccinul anticancer cuprinde celule tumorale proiectate în laborator, cum ar fi GVAX, care este un vaccin cu celule tumorale transfectate cu gene de factor de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF) (a se vedea, de exemplu, Nemunaitis, 2005, Expert Rev Vaccines, 4: 259-74).

În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 descris în prezentul document este administrat înainte, concomitent şi/sau după un vaccin anti-cancer. În unele exemple de realizare, vaccinurile anti-cancer dezvoltate folosind neoantigenii sunt utilizate în combinaţie cu anticorpii anti-PD-1 descrişi în prezentul. În unele astfel de exemple de realizare, combinaţia este utilizată pentru tratarea unui cancer cu o încărcătură mutaţională ridicată, cum ar fi melanom, cancer de plămân, de vezica urinară sau colorectal.

În unele exemple de realizare, un anticorp anti-PD-1 prevăzut aici este administrat în combinaţie cu o terapie cu celule T receptoare de antigen himerice (terapie cu CAR-T).

Utilizări pentru diagnosticare

Sunt prevăzute aici metode de utilizare a anticorpilor anti-PD-1, polipeptidelor şi polinucleotidelor pentru detectarea, diagnosticarea şi monitorizarea unei boli, tulburări sau afecţiuni asociate cu exprimarea epitopului anticorpului anti-PD-1 (fie crescută sau scăzută în raport cu o probă normală şi/sau o exprimare necorespunzătoare, precum prezenţa unei exprimări în ţesutul(rile) şi/sau celulei(lor) cărora le lipseşte în mod normal exprimarea epitopului). Sunt prevăzute aici metode de determinare a faptului dacă un pacient va răspunde la terapia cu anticorpi anti-PD-1.

În unele exemple de realizare, metoda cuprinde detectarea dacă pacientul are celule care exprimă PD-1 folosind un anticorp anti-PD-1. În unele exemple de realizare, metoda de detectare cuprinde contactarea probei cu un anticorp, polipeptidă sau polinucleotidă şi determinarea dacă nivelul de legare diferă de cel al unei probe de referinţă sau de comparaţie (cum ar fi un control). În unele exemple de realizare, metoda poate fi utilă pentru a determina dacă anticorpii sau polipeptidele descrise aici sunt un tratament adecvat pentru subiect.

În unele exemple de realizare, celulele sau lizatul celular/tisular sunt puse în contact cu un anticorp anti-PD-1 şi se determină legătura dintre anticorp şi celulă. Atunci când celulele testate prezintă activitate de legare în comparaţie cu o celulă de referinţă din acelaşi tip de ţesut, acest lucru poate indica faptul că subiectul ar beneficia de pe urma tratamentului cu un anticorp anti-PD-1. În unele exemple de realizare, celulele testate provin din ţesuturi umane. În unele exemple de realizare, celulele testate provin din sânge uman.

Pot fi utilizate diverse metode cunoscute în stadiu tehnicii pentru detectarea legării specifice anticorp-antigen. Exemple de imunoanalize care pot fi efectuate includ imunoanaliza prin fluorescenţă de polarizare (FPIA), imunoanaliza prin fluorescenţă (FIA), imunoanaliza enzimatică (EIA), imunoanaliza cu inhibare nefelometrică (NIA), test de imunosorbţie legat cu enzimă (ELISA) şi radioimunoanaliza (RIA). O fracţiune indicatoare sau un grup de etichetare poate fi ataşat anticorpilor subiectului şi este selectat pentru a satisface nevoile diverselor utilizări ale metodei, care sunt adesea dictate de disponibilitatea echipamentelor de analiză şi de procedurile de imunoanaliză compatibile. Etichetele corespunzătoare includ, fără limitare, radionuclide (de exemplu ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S, ^{3}H sau ^{32}P), enzime (de exemplu fosfatază alcalină, peroxidază din hrean, luciferază sau β-galactozidază), fracţiuni sau proteine fluorescente (de exemplu, fluoresceină, rodamină, ficoeritrină, GFP sau BFP) sau fracţiuni luminiscente (de exemplu, nanoparticule Qdot™ furnizate de Quantum Dot Corporation, Palo Alto, Calif.). Tehnicile generale care trebuie utilizate în efectuarea diferitelor imunoanalize notate mai sus sunt cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu.

În scopul diagnosticării, polipeptida care include anticorpi poate fi etichetată cu o fracţiune detectabilă, ce include, fără a se limita la, radioizotopi, etichete fluorescente şi diverse etichete ale substratului enzimatic cunoscute în stadiul tehnicii. Metodele de conjugare a etichetelor la un anticorp sunt cunoscute în stadiul tehnicii.

În unele exemple de realizare, anticorpii anti-PD-1 nu trebuie etichetaţi şi prezenţa acestora poate fi detectată utilizând un al doilea anticorp etichetat care se leagă de primul anticorp anti-PD-1.

În unele exemple de realizare, anticorpul anti-PD-1 poate fi folosit în orice metodă de analiză cunoscută, cum ar fi analize de legare competitivă, analize sandwich directe şi indirecte şi analize de imunoprecipitare. Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, pp. 147-158 (CRC Press, Inc. 1987).

Anticorpii anti-PD-1 şi polipeptidele pot fi utilizaţi(te) şi pentru testele de diagnosticare in vivo, cum ar fi imagistica in vivo. În general, anticorpul sau polipeptida este etichetată cu o radionuclidă (cum ar fi ^{111}In, ^{99}Tc, ^{14}C, ^{131}I, ^{125}I, ^{3}H, sau orice altă etichetă de radionuclidă, inclusiv cele subliniate aici), astfel încât celulele sau ţesutul de interes să poată fi localizate utilizând imunoscintigrafie.

Anticorpul poate fi utilizat şi ca reactiv de colorație în patologie, utilizând tehnici bine cunoscute în stadiul tehnicii.

În unele exemple de realizare, un prim anticorp este utilizat pentru o diagnosticare şi un al doilea anticorp este utilizat ca terapie. În unele exemple de realizare, primul şi al doilea anticorp sunt diferiți. În unele exemple de realizare, primul anticorp este de origine non-umană, în timp ce terapia este de origine umană. În unele exemple de realizare, primul şi al doilea anticorp pot ambele să se lege de un antigen în același timp, prin legarea de epitopi separați.

Kituri/Articole de producție

În prezentul sunt prevăzute şi kituri, medicamente, compoziții şi forme de dozare a unității pentru utilizare în oricare dintre metodele descrise aici.

Kiturile pot include unul sau mai multe recipiente care cuprind un anticorp anti-PD-1 (sau forme de dozare unitară şi/sau articole de producție). În unele exemple de realizare, este prevăzută o doză unitară, unde doza unitară conține o cantitate predeterminată dintr-o compoziție care cuprinde un anticorp anti-PD-1, cu sau fără unul sau mai mulți agenți suplimentari. În unele exemple de realizare, o astfel de doză unitară este furnizată într-o seringă preumplută de unică folosință pentru injectare. În unele exemple de realizare, compoziția conținută în doza unitară poate cuprinde soluție salină, zaharoză sau alte asemenea; o soluție tampon, cum ar fi fosfat sau altele asemenea; şi/sau poate fi formulată în cadrul unui interval de pH stabil şi eficient. În unele exemple de realizare, compoziția poate fi prevăzută ca o pulbere liofilizată care poate fi reconstituită la adăugarea unui lichid adecvat, de exemplu, apă sterilă. În unele exemple de realizare, compoziția cuprinde una sau mai multe substanțe care inhibă agregarea proteinelor, incluzând, dar fără a se limita la, zaharoză şi arginină. În unele exemple de realizare, o compoziție cuprinde heparină şi/sau un proteoglican.

În unele exemple de realizare, cantitatea de anticorpi anti-PD-1 utilizată în doza unitară poate fi oricare dintre cantitățile prevăzute aici pentru diferitele metode şi/sau compoziții descrise.

În unele exemple de realizare, kiturile cuprind suplimentar instrucțiuni pentru utilizarea în tratamentul cancerului în conformitate cu oricare dintre metodele descrise în prezentul. Kitul mai poate cuprinde o descriere a selecției unei persoane sau tratament adecvat. Instrucțiunile furnizate în kituri sunt în mod obişnuit instrucțiuni scrise pe o etichetă sau pe un prospect (de exemplu, o foaie de hârtie inclusă în kit), însă sunt acceptabile, de asemenea instrucțiunile care pot fi citite pe calculator (de exemplu, instrucțiunile stocate pe un disc de stocare magnetic sau optic). În unele exemple de realizare, kitul mai cuprinde un alt agent terapeutic. În unele exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un anticorp anti-ICOS, de exemplu, aşa cum este descris aici, sau un anticorp anti-CTLA4.

Kiturile se află în ambalaj adecvat. Ambalajul adecvat include, dar nu se limitează la, fiole, flacoane, borcane, ambalaje flexibile (de exemplu, pungi Mylar sau din plastic) şi alte asemenea. Kiturile pot furniza opțional componente suplimentare, cum ar fi soluții tampon şi informații interpretative. Prezenta cerere prevede, de asemenea, articole de producție, care includ fiole (precum fiole sigilate), flacoane, borcane, ambalaje flexibile şi alte asemenea.

EXEMPLE

Exemplele discutate mai jos sunt destinate a fi doar exemplificative pentru invenție şi nu trebuie considerate a limita în niciun fel invenția. Exemplele nu au scopul de a reprezenta faptul că experimentele de mai jos sunt toate sau singurele experimente efectuate. S-au depus eforturi pentru a asigura acuratețea cu privire la numerele folosite (de exemplu, cantitățile, temperatura *etc.*), dar unele erori experimentale şi abateri trebuie avute în vedere. Dacă nu se indică altfel, părțile sunt părți din greutate, masa moleculară este masa moleculară medie ponderată, temperatura este exprimată în grade Celsius şi presiunea este egală cu sau aproape de presiunea atmosferică.

Exemplul 1: Generarea anticorpilor anti-PD-1

Opt biblioteci de levuri sintetice umane netratate anterior, fiecare având o diversitate de ~10^9 au fost proiectate, generate şi propagate conform descrierii anterioare (*a se vedea, de exemplu*, WO2009036379; WO2010105256; WO2012009568; Xu *et al.*, Protein Eng Des Sel. 2013 Oct;26(10):663-70). Pentru primele 2 runde de selecție, s-a efectuat o tehnică de sortare a granulelor magnetice utilizând sistemul MAC Miltenyi, în mod esențial conform descrierii (Siegel *et al.*, J Immunol Methods. 2004 Mar;286(1-2):141-53). Pe scurt, celulele din levuri (~10^{10} celule/bibliotecă) au fost incubate cu 3 ml de antigen de fuziune PD-1-Fc uman biotinilat 10 nM timp de 15 min la temperatura camerei în soluție tampon de lavaj FACS cu PBS cu 0,1% BSA (biotinilările au fost realizate folosind kitul de Sulfo-NHS-biotinilare EZ-Link, Thermo Scientific, Cat. #21425). După spălarea o dată cu 50 ml de soluție tampon de lavaj rece ca gheața, peleta celulară a fost resuspendată în soluție tampon de lavaj de 40 ml şi 500 µl de microgranule de streptavidină (Miltenyi Biotec,

Bergisch Gladbach, Germania, Nr. cat. 130-048-101) au fost adăugate la levură şi incubate timp de 15 min la 4°C. Apoi, levura a fost transformată în pelete, resuspendată în 5 ml soluţie tampon de lavaj şi încărcată într-o coloană MACS LS (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germania, nr. cat. 130-042-401). După încărcarea celor 5 ml, coloana a fost spălată de 3 ori cu 3 ml de soluţie tampon de lavaj FACS. Coloana a fost apoi îndepărtată din câmpul magnetic, iar levura a fost eluată cu 5 ml de mediu de creştere şi apoi crescută peste noapte. Următoarele trei runde de sortare au fost efectuate folosind citometrie în flux. Aproximativ 1×10^8 levuri au fost pelete, spălate de trei ori cu soluţie tampon de lavaj şi incubate cu 200, 100 sau 10 nM PD-1 umană biotinilată sau 10 nM sau 1 nM antigen de fuziune PD-1-Fc uman biotinilat de la 10 minute până la 2 ore la temperatura camerei. Timpul de incubare variază în funcţie de concentraţia antigenului. Levura a fost apoi spălată de două ori şi colorată cu $F(ab')_2$ kappa-FITC anti-uman de la capră, diluat 1:100 (Sudhern Biotech, Birmingham, Alabama, nr. cat. 2062-02) şi fie streptavidin-Alexa Fluor 633 (Life Technologies, Grand Island, NY, nr. cat. S21375) diluat 1:500 sau Extravidin-ficoertirină (Sigma-Aldrich, St Louis, nr. cat. E4011) diluat 1:50, reactivi secundari timp de 15 min la 4°C. După spălarea de două ori cu soluţie tampon de lavaj rece ca gheaţa, peletele de celule au fost resuspendate în soluţie tampon de lavaj de 0,4 ml şi transferate în eprubete de sortare cu capac-sită. Sortarea a fost efectuată folosind un sortator FACS ARIA (BD Biosciences) şi s-a determinat că porţile de sortare selectează doar clone de legare PD-1 pentru două runde. În funcţie de populaţii, cea de-a treia rundă a fost o sortare negativă pentru scăderea lianţilor reactivului sau o îmbogăţire pozitivă suplimentară. După runda finală de sortare, levura a fost aşezată pe placă şi coloniile individuale au fost colectate pentru caracterizare.

Populaţia cu legare din runda 5 sau 6 a fost utilizată pentru o diversificare a lanţului uşor. Plasmidele lanţului greu au fost extrase şi transformate într-o bibliotecă de lanţ uşor, cu o diversitate de 1 x 10^6. Selecţiile au fost efectuate conform descrierii de mai sus, cu o rundă de sortare MACS şi trei runde de sortare FACS utilizând diverse concentraţii de antigen biotinilat.

Maturarea de afinitate

Optimizarea legării clonelor aleatorii din lotul netratat anterior şi cu lan uşor a fost efectuată utilizând diversificarea CDRH1 şi CDRH2.

Selectarea CDRH1 şi CDRH2: CDRH3s de la clone selectate prin procedura de diversificare cu lanţ uşor (clone aleatorii din lotul cu lanţ uşor) au fost recombinate într-o bibliotecă prefabricată cu variante de CDRH1 şi CDRH2 cu o diversitate de 1 x 10^8 şi selecţiile au fost efectuate folosind antigenul PD-1, aşa cum este descris mai sus. Presiunile de afinitate au fost aplicate prin titrarea antigenului biotinilat la concentraţii sub-nanomolare şi incubarea cu levură care prezintă anticorpi.

Producţia şi purificarea de anticorpi

Clonele de levuri au fost crescute la saturaţie şi apoi induse timp de 48 de ore la 30°C, cu agitare. După inducţie, celulele de levuri au fost transformate în pelete şi supernatanţii au fost recoltaţi pentru purificare. IgG au fost purificate folosind o coloană de Proteină A şi au fost elutate cu acid acetic, pH 2,0. Fragmentele Fab au fost generate prin digestie cu papaină şi purificate prin KappaSelect (GE Healthcare LifeSciences, nr. cat. 17-5458-01).

Măsurători ale afinităţii anticorpilor PD-1

Afinitatea anticorpilor PD-1 a fost determinată prin măsurarea K_D a acestora prin ForteBio sau MSD-SET. Măsurătorile afinităţii ForteBio au fost efectuate în general aşa cum s-a descris anterior (Estep et al., MAbs. 2013 mar-apr;5(2):270-8). Pe scurt, măsurătorile afinităţii ForteBio au fost efectuate prin încărcarea IgG pe linie pe senzorii AHQ. Senzorii au fost echilibraţi în afara liniei în soluţie tampon de analiză timp de 30 min şi apoi monitorizaţi pe linie timp de 60 secunde pentru stabilirea valorii de referinţă. Senzorii cu IgG încărcată au fost expuşi la 100 nM antigen timp de 5 minute, după care au fost transferaţi în soluţia tampon de analiză timp de 5 min pentru măsurare în afara ratei. Cinetica a fost analizată folosind modelul de legare 1:1.

Măsurători ale afinităţii echilibrului efectuate conform descrierii anterioare (Estep *et al.*, 2013). Titrări de echilibrare a soluţiei (SET) au fost efectuate în PBS + 0,1% BSA fără IgG (PBSF) cu antigen menţinut constant la 50 pM şi incubate cu diluţii serice de 3 până la 5 ori ale anticorpului începând de la 10 nM. Anticorpii (20 nM în PBS) au fost acoperiţi pe plăci MSD-ECL standard de legare peste noapte la 4°C sau la temperatura camerei timp de 30 min. Plăcile au fost apoi blocate timp de 30 min cu agitare la 700 rpm, urmat de trei spălări cu soluţie tampon de lavaj (PBSF + 0,05% Tween 20). Probele SET au fost aplicate şi incubate pe plăci timp de 150 de secunde cu agitare la 700 rpm, urmată de o spălare. Antigenul capturat pe o placă a fost detectat cu 250 ng/ml streptavidină marcată cu sulfotag în PBSF, prin incubarea pe placă timp de 3 min. Plăcile au fost spălate de trei ori cu soluţie tampon de lavaj şi apoi citite pe instrumentul MSD Sector

Imager 2400 folosind 1x soluţie tampon de citire T cu agent tensioactiv. Antigenul liber procentual a fost reprezentat grafic ca o funcţie a anticorpului titrat în Prismă şi potrivit unei ecuaţii cuadratice pentru a extrage K_D. Pentru a îmbunătăţi randamentul, s-au utilizat roboţi de manipulare a lichidului pe parcursul experimentelor MSD-SET, inclusiv prepararea probelor SET. Tabelul 1 prezintă rezultatele pentru măsurătorile de afinitate ForteBio.

Tabelul 1

Anticorp	**Afinitate monovalentă pentru PD-1 umană (K_D)**	**Afinitate monovalentă pentru PD-1 de şoarece (K_D)**
mAb 1 (12228)	49 nM	6,3 nM
mAb 2 (13405)	73 nM	7,2 nM
mAb 3 (13406)	3,2 nM	3,5 nM
mAb 4 (13407)	3,9 nM	3,2 nM
mAb 5 (13408)	1,2 nM	5,3 nM

Exemplul 2: Răspunsul splenocitelor activate de şoarece la anticorpii anti-PD-1

Atunci când celulele T de şoarece derivate din splenocite sunt activate cu anticorpi anti-CD3 şi anti-CD28, acestea exprimă molecula de la suprafaţa celulară şi secretă molecula solubilă interferon gamma (IFNγ). Blocarea anticorpilor de PD-1 cauzează creşterea producţiei de IFNγ. Splenocitele de şoarece au fost obţinute şi incubate cu anticorpi anti-CD3 şi anti-CD28 solubili. După 5 zile, acestea au fost amestecate cu un număr egal de celule T purificate din splenocite proaspăt preparate şi anticorpi anti-PD-1 în concentraţii diferite. Anticorpii de control pozitivi şi negativi RMP1-14, 2A3 şi C1.18.4 au fost achiziţionaţi de la BioXCell. După 24 de ore, au fost colectaţi supernatanţi şi concentraţiile IFNγ măsurate prin matricea de granule de citokine. Anticorpii anti-PD-1 dezvăluiţi aici au putut creşte producţia de IFNγ într-un mod similar anticorpilor de referinţă. *A se vedea* Figura 1. Cel puţin anticorpii 12191, 13396, 13398, 13399, 12195, 13406, 13407, 13408 şi 13409 au crescut semnificativ exprimarea IFNγ. Anticorpii 13396, 13399, 12195, 13406, 13407 şi 13408 au cauzat cea mai mare creştere a exprimării IFNγ.

Exemplul 3: Celulele sanguine mononucleare periferice activate umane răspund la anticorpii anti-PD-1

S-a demonstrat că probele de sânge integral activate cu enterotoxina B stafilococică (SEB) răspund la o blocadă a punctului de control imun utilizând un anticorp anti-PD-1, măsurată prin creşteri ale secreţiei de IL-2 (*a se vedea, de* exemplu, EP2170959B1). Anticorpii anti-PD-1 au fost preparaţi într-o varietate de concentraţii şi adăugaţi în godeuri ale plăcilor cu 96 godeuri. Sângele integral de la patru donatori a fost diluat 1:10 în RPMI completă şi adăugat în aceleaşi godeuri. Plăcile au fost incubate la temperatura camerei timp de 30 minute înainte de adăugarea a 50 µl SEB per godeu la o concentraţie de 40 µg/ml pentru o concentraţie finală de 10 µg/ml. Plăcile au fost incubate la 37°C timp de 4 zile şi supernatanţii au fost colectate pentru măsurarea IL-2 secretată prin analiza cu matrice de granule de citokine (CBA). Anticorpii anti-PD-1 dezvăluiţi aici au putut creşte producţia de IL-2 din aceste culturi la acelaşi nivel cu anticorpii anti-PD-1 de referinţă. Figura 2 ilustrează CE_{50} a acestei creşteri pentru fiecare anticorp testat, în patru probe de la donatori umani sănătoşi.

Exemplul 4: Blocarea anticorpului de legare a PD-L1 de şoarece şi PD-L2 de şoarece la PD-1 de şoarece

PD-L1 şi PD-L2 sunt doi liganzi naturali pentru PD-1 şi interacţiunea oricărui ligand cu PD-1 poate regla descendent un răspuns de activare în celulele T. S-a demonstrat că anticorpii terapeutici aprobaţi, cum ar fi nivolumab şi pembrolizumab blochează această interacţiune şi reglează descendent răspunsurile celulelor T umane, deşi anticorpul nici nu se leagă la PD-1 de şoarece, nici nu blochează interacţiunea PD-1 de şoarece cu PD-L1 de şoarece sau PD-L2 de şoarece. Analiza Octet pe un instrument Forte-Bio a fost utilizată pentru a evalua efectul anticorpilor anti-PD-1 dezvăluiţi aici asupra interacţiunii dintre PD-L1 de şoarece şi PD-1 de şoarece şi între PD-L2 de şoarece şi PD-1 de şoarece. Anticorpii au fost diluaţi până la 10 µg/ml, incluzând un anticorp de control izotip pentru utilizare la scăderea fondului. Fuziunea PD-1-Fc de şoarece a fost diluată la concentraţiile dorite (de ex., 100 nM). Anticorpul izotipic solubil de şoarece, de utilizat ca reactiv de blocare, a fost diluat până la 250 µg/ml. PD-1 de şoarece a fost aplicată senzorilor, urmată de Fc umană. Au fost adăugaţi anticorpi Anti-PD-1 şi, în cele din urmă, s-a măsurat legarea fie a PD-L1 de şoarece, fie a PD-L2 de şoarece. Figura 3 arată că anticorpii anti-PD-1 testaţi au fost capabili să blocheze legarea ambilor liganzi de şoarece la PD-1 de şoarece. În contrast, nici pembrolizumabul, nici nivolumabul nu se leagă la PD-1 de şoarece sau nu au blocat legarea ligandului de PD-1 de şoarece.

Exemplul 5: Blocarea anticorpului de legare a PD-L1 umană şi PD-L2 umană la PD-1 umană

PD-L1 şi PD-L2 sunt doi liganzi naturali pentru PD-1 şi interacţiunea oricărui ligand cu PD-1 poate regla descendent un răspuns de activare în celulele T. S-a demonstrat că anticorpii terapeutici aprobaţi, cum ar fi nivolumab şi pembrolizumab blochează această interacţiune şi reglează descendent răspunsurile celulelor T umane. Analiza Octet pe un instrument Forte-Bio a fost utilizată pentru a evalua efectul anticorpilor anti-PD-1 dezvăluiţi aici asupra interacţiunii dintre PD-L1 umană şi PD-1 umană şi între PD-L2 umană şi PD-1 umană. Anticorpii au fost diluaţi până la 10 µg/ml, incluzând un anticorp de control izotip pentru utilizare la scăderea fondului. Fuziunea PD-1-Fc umană a fost diluată la concentraţiile dorite (de ex., 100 nM). Fc umană solubilă, de utilizat ca reactiv de blocare, a fost diluată până la 250 µg/ml. PD-1 umană a fost aplicată senzorilor, urmată de Fc umană. Au fost adăugaţi anticorpi Anti-PD-1 şi, în cele din urmă, s-a măsurat legarea fie a PD-L1 umană, fie a PD-L2 umană. Figura 4 arată că anticorpii anti-PD-1 testaţi au fost capabili să blocheze legarea ambilor liganzi umani la PD-1 umană, similar pembrolizumabului şi nivolumabului.

Exemplul 6: Provocare tumorală *in vivo*

Capacitatea anticorpilor anti-PD-1 de a reduce creşterea tumorală la modelele de şoarece a fost examinată injectând celule MC38 subcutanat în părţile laterale ale şoarecilor C57BL6/J. Şoarecii au fost randomizaţi în grupuri cu o dimensiune tumorală medie de aproximativ 100 mm^3 în ziua 11 şi injectaţi intraperitoneal cu 200 µg de anticorp anti-PD-1 13407. Doze repetate au fost administrate în zilele 14, 18 şi 21. Anticorpii de control, IgG1 de şoarece (MOPC-21), IgG2a de şobolan (2A3) şi PD-1 anti-şoarece de control pozitiv de şobolan (RMP1-14) au fost achiziţionaţi de la BioXcell. Dimensiunile tumorii au fost măsurate de două ori pe săptămână, iar experimentul a fost încheiat după 24 de zile. Greutăţile tumorale la sfârşitul experimentului sunt ilustrate în Figura 5 şi indică faptul că anticorpul anti-PD-1 13407 a redus creşterea tumorală la şoareci într-o măsură similară cu anticorpul anti-PD-1 de referinţă.

Exemplul 7: Cartografierea epitopilor anticorpilor

Genele care codifică diverse variante de PD-1, PD-L1, PD-L2 şi fragmente Fab de anticorp au fost sintetizate şi optimizate la codoni de Atum inc. Secvenţa de semnal de lanţ uşor kappa uman (MGTPAQLLFLLLLWLPDTTG; SECV ID NR: 400) a fost inclusă la capătul 5' al tuturor genelor. Genele au fost clonate într-un vector de exprimare de la mamifere şi secvenţa a fost verificată înainte de exprimarea proteinelor.

Proteine recombinante au fost exprimate în sistemul de expresie Expi293™ (Thermo Fisher Scientific) folosind kitul producătorului pentru medii, reactiv de transfecţie, alimentări şi celule. Celulele au fost transfectate la 1 µg/ml de ADN plasmidic la raportul mediu folosind Expifectamine™, conform protocolului producătorului. Celulele au fost cultivate în baloane de agitaţie într-un incubator, păstrate la 37°C şi 5% CO_2. După 5 zile, culturile au fost recoltate prin centrifugare la 3000 rcf timp de 15 minute, urmată de filtrare folosind un filtru de 0,2 µm.

Supernatanţii recoltaţi au fost supuşi purificării prin afinitate. Proteinele conţineau fie o etichetă cu hexa-histidină, fie o etichetă Fc, care a permis fie purificarea prin afinitate pentru Ni, fie purificarea prin afinitate pentru proteina A.

În coloanele HisTrap™ Excel IMAC (GE Healthcare Life Sciences), s-au efectuat purificări prin afinitate pentru Ni, folosind 43 mM fosfat de sodiu, 0,5 M clorură de sodiu, pH 7,4, ca soluţie tampon de legare. Proteina legată a fost spălată cu soluţie tampon de legare, urmată de soluţie tampon de legare conţinând 20 mM imidazol. Eluări în trepte au fost efectuate cu soluţie tampon de legare conţinând 90 mM, 150 mM şi 250 mM imidazol. Purificarea prin afinitate pentru proteina A a fost efectuată pe coloane HiTrap MabSelect Sure (GE Healthcare Life Sciences) utilizând PBS, pH 7,4 ca soluţie tampon de legare. Eluări în trepte au fost efectuate pentru a elua proteinele legate folosind 0,1 M soluţie tampon citrat la pH 4,0, pH 3,5 şi pH 2,0. Toate fracţiunile de eluţie acidă au fost neutralizate cu 1M Tris, pH 9,0 folosind raportul volumic de 20%. Toate fracţiunile de eluţie au fost analizate de SEC-HPLC pentru a determina fracţiunile peste puritatea ţintă (>90% monomerică). Pentru purificările care nu au generat fracţiuni peste puritatea ţintă, cromatografia de excludere pregătitoare pe bază de dimensiune a fost realizată folosind o coloană de cromatografie Superdex200 pentru a obţine puritatea ţintă. Înainte de îngheţare, proteinelor purificate li s-a schimbat soluţia tampon în soluţie tampon finală (fie 20mM histidină, 150mM NaCl, pH6.0 sau 20mM HEPES, 150mM NaCl, pH7.5), menţinându-le la un pH la cel puţin 1 unitate distanţă de valoarea pI preconizată a proteinei ţintă.

Toate interacţiunile proteice au fost evaluate pe un instrument ForteBio OctetRED96. Proteinele au fost diluate în soluţie tampon cinetică (PBS + 0,1% BSA, 0,02% Tween20, 0,05% azidă de sodiu) cu un

volum al probei de 220 µl/godeu. Concentraţiile de ligand au fost normalizate la 10 µg/ml şi concentraţii de analit la 100 nM. Reactivul de blocare a fost utilizat la o concentraţie de 250 µg/ml. Timpul de echilibrare a senzorului a fost setat la 60 sec şi timpul de încărcare a probei a fost stabilit la 300 sec. Timpul de blocare a Fc umană a fost setat la 300 sec. Analiza timpului de asociere a fost stabilită la 300 secunde şi timpul de disociere la 600 secunde.

Pentru această metodă, anticorpii de interes sunt orientaţi şi capturaţi pe biosenzori derivaţi cu anticorpi Fc anti-umani (sau anti-şoarece). Se analizează apoi legarea proteinelor ţintă de interes, în soluţie, la senzorii încărcaţi cu anticorpi.

Pentru interacţiunile în care proteinele conţin domenii Fc de la specii similare, este inclus un pas suplimentar de blocare pentru a reduce la minim legarea directă a proteinei ţintă la biosenzor, independent de anticorpul capturat.

Evenimentele de legare au fost confirmate cu un D (da) dacă afinitatea pentru o variantă PD-1 sau PD-1 de la altă specie s-a încadrat în de aproximativ 5 ori comparativ cu afinitatea pentru PD-1 umană de tip sălbatic. Afinităţile care au fost reduse cu > de 10 ori şi < de 100 de ori sunt indicate ca fiind reduse. Afinităţile reduse cu > de 100 de ori sunt indicate ca N (nu). Interacţiunile care nu au fost evaluate sunt enumerate ca ND (nu sunt determinate).

Variantele de PD-1 umană au fost produse ca fuziuni de domeniu extracelular (ECD)-Fc cu etichete C-terminale His_6 şi utilizate pentru analiza de legare a liganzilor PD-1, precum şi a fragmentelor Fab ale nivolumabului, pembrolizumabului şi 13407. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Rezumatul datelor de legare a PD-1

Specii PD-1	**Variantă PD-1 (fuziuni ECD-Fc)**	**Fuziune PD-L1 Fc**	**Fuziune PD-L2 Fc**	**Fab de Nivo**	**Fab de Pembro**	**Fab de 13407**
Uman	**Tip sălbatic**	D	D	D	D	D
	D85G	*ND*	*ND*	D	N	D
	R86L	*ND*	*ND*	D	D	D
	D85G/R86L	*ND*	*ND*	D	N	D
	N33-Q167	D	D	N	D	D
	K78A	N	N	D	D	D
	I126A	N	D	D	D	Redusă
	L128A	Redusă	D	D	D	Redusă
	A132L	D	D	D	D	N
	I134A	N	D	D	D	N
	E136A	N	D	D	D	Redusă
Şoarece	**Tip sălbatic**	D	D	N	N	D
	H129P	*ND*	*ND*	N	N	N
Şobolan	**Tip sălbatic**	*ND*	*ND*	N	N	N
	P129H	*ND*	*ND*	N	N	D
Câine	**Tip sălbatic**	*ND*	*ND*	N	N	N
Cyno	**Tip sălbatic**	D	D	D	D	D

Substituţiile de aminoacid raportate ca afectând legarea pembrolizumabului au fost evaluate în ceea ce priveşte legarea de panoul de molecule (Na et al., 2017, Cell Res., 27: 147-150). Legarea

pembrolizumabului la PD-1 este ablată cu substituția D85G, în timp ce legarea nivolumabului și a 13407 nu a fost afectată. Legarea nivolumabului la PD-1 este, de asemenea, diminuată atunci când este evaluată față de varianta NN33-Q167 trunchiată N--terminal. Aceste rezultate indică faptul că 13407 contactează aminoacizii semnificativ diferiți față de cei contactați de pembrolizumab și nivolumab.

Au fost generate variante suplimentare care au fost evaluate anterior pentru liganzii PD-L1 și PD-L2 (Lázár-Molnár et al., 2008, PNAS, 105: 10483-10488). Legarea nivolumabului și pembrolizumabului a fost în mare parte neafectată de aceste substituții de aminoacizi, în timp ce afinitatea de legare a 13407 a fost redusă semnificativ cu substituțiile I126A, L128A și E136A și eliminată cu substituțiile A132L și I134A. Datele dezvăluie un profil de legare similar pentru 13407 față de cel al PD-L1.

Panoul de fragmente Fab a fost, de asemenea, evaluat pentru legarea de specii suplimentare de PD-1. Pembrolizumabul și nivolumabul nu se leagă de PD-1 de șoarece, șobolan sau câine. În contrast, 13407 se leagă de PD-1 de șoarece. În mod surprinzător, 13407 nu se leagă de PD-1 de șobolan în ciuda omologiei ridicate dintre PD-1 de șobolan și de șoarece. O variantă a PD-1 de șoarece în care reziduul 129 este înlocuit cu reziduul corespunzător din secvența de șobolan (H129P) a fost generată și s-a descoperit că acționează ca ablare a legării 13407. Atunci când mutația reciprocă, P129H, a fost introdusă în secvența de șobolan, 13407 s-a legat la variantă. Notabil, secvenței PD-1 de câine, la care 13407 nu se leagă, îi lipsește o prolină în această poziție.

Pe scurt, 13407 leagă un epitop de PD-1 distinct de epitopii legați de nivolumab și pembrolizumab.

Tabel cu secvențe

SECV ID NR	Descriere	Secvență
1	Secvență de aminoacizi a PD-1 umană; UniProtKB/Swiss-Prot: Q15116; 01-AUG-2016	MQIPQAPWPV VWAVLQLGWR PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL
382	Secvență de aminoacizi a PD-1 umană matură (fără secvență de semnal)	PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL
401	Domeniul extracelular al PD-1 umane (ECD)-Fc-His_6	ldspdrpwnp ptfspallvv tegdnatftc sfsntsesfv lnwyrmspsn qtdklaafpe drsqpgqdcr frvtqlpngr dfhmsvvrar rndsgtylcg aislapkaqi keslraelrv terraevpta hpspsprpag qfqggsggDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGKGSGHH HHHH
385	PD-1 umană D85G ECD-Fc-His_6	dspdrpwnpp tfspallvvt egdnatftcs fsntsesfvl nwyrmspsnq tdklaafpeG rsqpgqdcrf rvtqlpngrd fhmsvvrarr ndsgtylcga islapkaqik eslraelrvt erraevptah pspsprpagq fqtlvggsgg DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGKGSG HHHHHH
386	PD-1 umană R86L ECD-Fc-His_6	dspdrpwnpp tfspallvvt egdnatftcs fsntsesfvl nwyrmspsnq tdklaafped Lsqpgqdcrf rvtqlpngrd fhmsvvrarr ndsgtylcga islapkaqik eslraelrvt erraevptah pspsprpagq fqtlvggsgg DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGKGSG HHHHHH

402	PD-1 umană D85G/R86L ECD-Fc-His_6	dspdrpwnpp tfspallvvt egdnatftcs fsntsesfvl nwyrmspsnq tdklaafpeG Lsqpgqdcrf rvtqlpngrd fhmsvvrarr ndsgtylcga islapkaqik eslraelrvt erraevptah pspsprpagq fqtlvggsgg DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGKGSG HHHHHH
387	PD-1 umană N33-Q167 ECD-Fc-His_6	npptfspall vvtegdnatf tcsfsntses fvlnwyrmsp snqtdklaaf pedrsqpgqd crfrvtqlpn grdfhmsvvr arrndsgtyl cgaislapka qikeslrael rvterraevp tahpspsprp agqfqggsgg DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGKGSG HHHHHH
388	PD-1 umană K78A ECD-Fc-His_6	dspdrpwnpp tfspallvvt egdnatftcs fsntsesfvl nwyrmspsnq tdAlaafped rsqpgqdcrf rvtqlpngrd fhmsvvrarr ndsgtylcga islapkaqik eslraelrvt erraevptah pspsprpagq fqtlvggsgg DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGKGSG HHHHHH
389	PD-1 umană I126A ECD-Fc-His_6	dspdrpwnpp tfspallvvt egdnatftcs fsntsesfvl nwyrmspsnq tdklaafped rsqpgqdcrf rvtqlpngrd fhmsvvrarr ndsgtylcga Aslapkaqik eslraelrvt erraevptah pspsprpagq fqtlvggsgg DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGKGSG HHHHHH
390	PD-1 umană L128A ECD-Fc-His_6	dspdrpwnpp tfspallvvt egdnatftcs fsntsesfvl nwyrmspsnq tdklaafped rsqpgqdcrf rvtqlpngrd fhmsvvrarr ndsgtylcga isAapkaqik eslraelrvt erraevptah pspsprpagq fqtlvggsgg DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGKGSG HHHHHH
391	PD-1 umană A132L ECD-Fc-His_6	dspdrpwnpp tfspallvvt egdnatftcs fsntsesfvl nwyrmspsnq tdklaafped rsqpgqdcrf rvtqlpngrd fhmsvvrarr ndsgtylcga islapkLqik eslraelrvt erraevptah pspsprpagq fqtlvggsgg DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGKGSG HHHHHH
392	PD-1 umană I134A ECD-Fc-His_6	dspdrpwnpp tfspallvvt egdnatftcs fsntsesfvl nwyrmspsnq tdklaafped rsqpgqdcrf rvtqlpngrd fhmsvvrarr ndsgtylcga islapkaqAk eslraelrvt erraevptah pspsprpagq fqtlvggsgg DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGKGSG HHHHHH
393	PD-1 umană E136A ECD-Fc-His_6	dttgdspdrp wnpptfspal lvvtegdnat ftcsfsntse sfvlnwyrms psnqtdklaa fpedrsqpgq dcrfrvtqlp ngrdfhmsvv rarrndsgty lcgaislapk aqikAslrae lrvterraev ptahpspspr pagqfqtlvg gsggDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT

		PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG KGSGHHHHHH
2	PD-1 de şoarece; UniProtKB/Swiss-Prot: Q02242; 01-AUG-2016	MWVRQVPWSF TWAVLQLSWQ SGWLLEVPNG PWRSLTFYPA WLTVSEGANA TFTCSLSNWS EDLMLNWNRL SPSNQTEKQA AFCNGLSQPV QDARFQIIQL PNRHDFHMNI LDTRRNDSGI YLCGAISLHP KAKIEESPGA ELVVTERILE TSTRYPSPSP KPEGRFQGMV IGIMSALVGI PVLLLLAWAL AVFCSTSMSE ARGAGSKDDT LKEEPSAAPV PSVAYEELDF QGREKTPELP TACVHTEYAT IVFTEGLGAS AMGRRGSADG LQGPRPPRHE DGHCSWPL
383	Secvenţă de aminoacizi a PD-1 de şoarece matur (fără secvenţă de semnal)	SGWLLEVPNG PWRSLTFYPA WLTVSEGANA TFTCSLSNWS EDLMLNWNRL SPSNQTEKQA AFCNGLSQPV QDARFQIIQL PNRHDFHMNI LDTRRNDSGI YLCGAISLHP KAKIEESPGA ELVVTERILE TSTRYPSPSP KPEGRFQGMV IGIMSALVGI PVLLLLAWAL AVFCSTSMSE ARGAGSKDDT LKEEPSAAPV PSVAYEELDF QGREKTPELP TACVHTEYAT IVFTEGLGAS AMGRRGSADG LQGPRPPRHE DGHCSWPL
403	PD-1 de şoarece ECD-Fc-His_6	levpngpwrs ltfypawltv seganatftc slsnwsedlm lnwnrlspsn qtekqaafcn glsqpvqdar fqiiqlpnrh dfhmnildtr rndsgiylcg aislhpkaki eespgaelvv teriletstr ypspspkpeg rfqggsggDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGKGSGHH HHHH
394	H129P PD-1 de şoarece ECD-Fc-His_6	levpngpwrs ltfypawltv seganatftc slsnwsedlm lnwnrlspsn qtekqaafcn glsqpvqdar fqiiqlpnrh dfhmnildtr rndsgiylcg aislPpkaki eespgaelvv teriletstr ypspspkpeg rfqggsggDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGKGSGHH HHHH
3	PD-1 de macac cu coadă lungă; UniProtKB/Swiss-Prot: B0LAJ3; 01-AUG-2016	MQIPQAPWPV VWAVLQLGWR PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL
384	PD-1 de macac cu coadă lungă matur (fără secvenţă de semnal)	PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL
404	PD-1 de macac cu coada lungă ECD-Fc-His_6	LESPDR PWNAPTFSPA LLLVTEGDNA TFTCSFSNAS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTRL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQGGS GGDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSREEM

		TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGKG SGHHHHHH
395	PD-1 de şobolan; Ref. NCBI NP_001100397.1; 02-OCT-2017	MWVQQVPWSF TWAVLQLSWQ SGWLLEVLNK PWRPLTFSPT WLTVSEGANA TFTCSFSNWS EDLKLNWYRL SPSNQTEKQA AFCNGYSQPV RDARFQIVQL PNGHDFHMNI LDARRNDSGI YLCGAISLPP KAQIKESPGA ELVVTERILE TPTRYPRPSP KPEGQFQGLV IVIMSVLVGI PVLLLLAWAL AAFCSTGMSE AREAGRKEDP PKEAHAAAPV PSVAYEELDF QGREKTPEPA PCVHTEYATI VFTEGLDASA IGRRGSADGP QGPRPPRHED GHCSWPL
396	Secvenţă de aminoacizi a PD-1 de şobolan matur (fără secvenţă de semnal)	LEVLNKPWRP LTFSPTWLTV SEGANATFTC SFSNWSEDLK LNWYRLSPSN QTEKQAAFCN GYSQPVRDAR FQIVQLPNGH DFHMNILDAR RNDSGIYLCG AISLPPKAQI KESPGAELVV TERILETPTR YPRPSPKPEG QFQGLVIVIM SVLVGIPVLL LLAWALAAFC STGMSEAREA GRKEDPPKEA HAAAPVPSVA YEELDFQGRE KTPEPAPCVH TEYATIVFTE GLDASAIGRR GSADGPQGPR PPRHEDGHCS WPL
405	PD-1 de şobolan ECD-Fc-His_6	levlnkpwrp ltfsptwltv seganatftc sfsnwsedlk lnwyrlspsn qtekqaafcn gysqpvrdar fqivqlpngh dfhmnildar rndsgiylcg aislppkaqi kespgaelvv teriletptr yprpspkpeg qfqggsggDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGKGSGHH HHHH
397	P129H PD-1 de şobolan ECD-Fc-His_6	levlnkpwrp ltfsptwltv seganatftc sfsnwsedlk lnwyrlspsn qtekqaafcn gysqpvrdar fqivqlpngh dfhmnildar rndsgiylcg aislHpkaqi kespgaelvv teriletptr yprpspkpeg qfqggsggDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGKGSGHH HHHH
398	Secvenţă de aminoacizi a PD-1 de câine; Ref. NCBI NP_001301026.1	MGSRRGPWPL VWAVLQLGWW PGWLLDSPDR PWSPLTFSPA QLTVQEGENA TFTCSLADIP DSFVLNWYRL SPRNQTDKLA AFQEDRIEPG RDRRFRVTRL PNGRDFHMSI VAARLNDSGI YLCGAIYLPP NTQINESPRA ELSVTERTLE PPTQSPSPPP RLSGQLQGLV IGVTSVLVGV LLLLLLTWVL AAVFPRATRG ACVCGSEDEP LKEGPDAAPV FTLDYGELDF QWREKTPEPP APCAPEQTEY ATIVFPGRPA SPGRRASASS LQGAQPPSPE DGPGLWPP
399	Secvenţă de aminoacizi a PD-1 de câine matur (fără secvenţă de semnal)	LDSPDRPWSP LTFSPAQLTV QEGENATFTC SLADIPDSFV LNWYRLSPRN QTDKLAAFQE DRIEPGRDRR FRVTRLPNGR DFHMSIVAAR LNDSGIYLCG AIYLPPNTQI NESPRAELSV TERTLEPPTQ SPSPPPRLSG QLQGLVIGVT SVLVGVLLLL LLTWVLAAVF PRATRGACVC GSEDEPLKEG PDAAPVFTLD YGELDFQWRE KTPEPPAPCA PEQTEYATIV FPGRPASPGR RASASSLQGA QPPSPEDGPG LWPP
406	PD-1 de câine ECD-Fc-His_6	LDSPDR PWSPLTFSPA QLTVQEGENATFTCSLADIP DSFVLNWYRL SPRNQTDKLA AFQEDRIEPG RDRRFRVTRL PNGRDFHMSI VAARLNDSGI YLCGAIYLPP NTQINESPRA ELSVTERTLE PPTQSPSPPP RLSGQLQGGS GGDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGKG SGHHHHHH
4	Secvenţă 12228 VH	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYYMHWVRQA PGQGLEWMGI INPSGGSTSY AQKFQGRVTM TRDTSTSTVY

		MELSSLRSED TAVYYCARGG TYYDYTYWGQ GTLVTVSS
5	12228 HCDR1	YTFTSYYMH
6	12228 HCDR2	IINPSGGSTSYAQKFQG
7	12228 HCDR3	ARGGTYYDYTY
8	Secvență 12228 VL	DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQSIS SWLAWYQQKP GKAPKLLIYE ASSLESGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP DDFATYYCQQ YNSFPPTFGG GTKVEIK
9	12228 LCDR1	RASQSISSWLA
10	12228 LCDR2	EASSLES
11	12228 LCDR3	QQYNSFPPT
12	Secvență 13406 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDQYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTAYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGTYYDYTYWGQGTLVTVS S
13	13406 HCDR1	YTFDQYYMH
14	13406 HCDR2	IINPSGGSTAYAQKFQG
15	13406 HCDR3	ARGGTYYDYTY
16	Secvență 13406 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY CQQYNSFPPTFGGGTKVEIK
17	13406 LCDR1	RASQSISSWLA
18	13406 LCDR2	EASSLES
19	13406 LCDR3	QQYNSFPPT
20	Secvență 13407 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPSYYMHWVRQAPGQGL EWMGIINPEGGSTAYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT AVYYCARGGTYYDYTYWGQGTLVTVSS
21	13407 HCDR1	YTFPSYYMH
22	13407 HCDR2	IINPEGGSTAYAQKFQG
23	13407 HCDR3	ARGGTYYDYTY
24	Secvență 13407 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKP GKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDF ATYYCQQYNSFPPTFGGGTKVEIK
25	13407 LCDR1	RASQSISSWLA
26	13407 LCDR2	EASSLES
27	13407 LCDR3	QQYNSFPPT
28	Secvență 13408 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYMHWVRQ APGQGLEWMGIINPSGGVTAYAQKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCARGGTYYDYTYWGQGTLVTVSS
29	13408 HCDR1	YTFSDYYMH
30	13408 HCDR2	IINPSGGVTAYAQKFQG
31	13408 HCDR3	ARGGTYYDYTY
32	Secvență 13408 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQ QKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPDDFATYYCQQYNSFPPTFGGGTKVEIK
33	13408 LCDR1	RASQSISSWLA
34	13408 LCDR2	EASSLES
35	13408 LCDR3	QQYNSFPPT
36	Secvență 13409 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFESYYMHWVRQ APGQGLEWMGIINPSGGVTAYAQKFQGRVTMTRDTSTST VYMELSSLRSEDTAVYYCARGGTYYDYTYWGQGTLVTVSS
37	13409 HCDR1	YTFESYYMH
38	13409 HCDR2	IINPSGGVTAYAQKFQG
39	13409 HCDR3	ARGGTYYDYTY
40	Secvență 13409 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQ QKPGKAPKLLIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPDDFATYYCQQYNSFPPTFGGGTKVEIK
41	13409 LCDR1	RASQSISSWLA
42	13409 LCDR2	EASSLES

43	13409 LCDR3	QQYNSFPPT
44	Secvență 13396 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW MGIINPDAGSTAYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARDQGHYYGMGVWGQGTTVTVSS
45	13396 HCDR1	YTFTSYYMH
46	13396 HCDR2	IINPDAGSTAYAQKFQG
47	13396 HCDR3	ARDQGHYYGMGV
48	Secvență 13396 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYE ASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQHNSYPPTFGGG TKVEIK
49	13396 LCDR1	RASQSISSWLA
50	13396 LCDR2	EASSLES
51	13396 LCDR3	QQHNSYPPT
52	Secvență 13398 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGEYYMHWVRQAPGQGLE WMGIINPSEGSTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CARDQGHYYGMGVWGQGTTVTVSS
53	13398 HCDR1	YTFGEYYMH
54	13398 HCDR2	IINPSEGSTGYAQKFQG
55	13398 HCDR3	ARDQGHYYGMGV
56	Secvență 13398 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYE ASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQHNSYPPTFGGG TKVEIK
57	13398 LCDR1	RASQSISSWLA
58	13398 LCDR2	EASSLES
59	13398 LCDR3	QQHNSYPPT
60	Secvență 13399 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYYMHWVRQAPGQGLEW MGIINPSAGSTGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARDQGHYYGMGVWGQGTTVTVSS
61	13399 HCDR1	YTFSDYYMH
62	13399 HCDR2	IINPSAGSTGYAQKFQG
63	13399 HCDR3	ARDQGHYYGMGV
64	Secvență 13399 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYE ASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQHNSYPPTFGGG TKVEIK
65	13399 LCDR1	RASQSISSWLA
66	13399 LCDR2	EASSLES
67	13399 LCDR3	QQHNSYPPT
68	Secvență 13401 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNSYYMSWVRQAPGQGLEW MGIIDPSKGSTAYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARHEYGMDVWGQGTTVTVSS
69	13401 HCDR1	YTFNSYYMS
70	13401 HCDR2	IIDPSKGSTAYAQKFQG
71	13401 HCDR3	ARHEYGMDV
72	Secvență 13401 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYE ASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSFPPTFGGG TKVEIK
73	13401 LCDR1	RASQSISSWLA
74	13401 LCDR2	EASSLES
75	13401 LCDR3	QQYNSFPPT
76	Secvență 13402 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYYMSWVRQAPGQGLEW MGMINPEGGSTAYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CARHEYGMDVWGQGTTVTVSS
77	13402 HCDR1	YTFTHYYMS
78	13402 HCDR2	MINPEGGSTAYAQKFQG
79	13402 HCDR3	ARHEYGMDV
80	Secvență 13402 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYE ASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSFPPTFGGG TKVEIK
81	13402 LCDR1	RASQSISSWLA

82	13402 LCDR2	EASSLES
83	13402 LCDR3	QQYNSFPPT
84	Secvență 13403 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDSYYMSWVRQAPGQGLEW MGMINPSVGSTAYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CARHEYGMDVWGQGTTVTVSS
85	13403 HCDR1	YTFDSYYMS
86	13403 HCDR2	MINPSVGSTAYAQKFQG
87	13403 HCDR3	ARHEYGMDV
88	Secvență 13403 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYE ASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSFPPTFGGG TKVEIK
89	13403 LCDR1	RASQSISSWLA
90	13403 LCDR2	EASSLES
91	13403 LCDR3	QQYNSFPPT
92	Secvență 13404 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFASYAMSWVRQAPGQGLEW MGIIFPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARHEYGMDVWGQGTTVTVSS
93	13404 HCDR1	YTFASYAMS
94	13404 HCDR2	IIFPGGGSTSYAQKFQG
95	13404 HCDR3	ARHEYGMDV
96	Secvență 13404 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYE ASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSFPPTFGGG TKVEIK
97	13404 LCDR1	RASQSISSWLA
98	13404 LCDR2	EASSLES
99	13404 LCDR3	QQYNSFPPT
100	Secvență 13405 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFASYYMGWVRQAPGQGLEW MGIINPAGGSTAYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARHEYGMDVWGQGTTVTVSS
101	13405 HCDR1	YTFASYYMG
102	13405 HCDR2	IINPAGGSTAYAQKFQG
103	13405 HCDR3	ARHEYGMDV
104	Secvență 13405 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYE ASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSFPPTFGGG TKVEIK
105	13405 LCDR1	RASQSISSWLA
106	13405 LCDR2	EASSLES
107	13405 LCDR3	QQYNSFPPT
108	Secvență 12191 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW MGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARDQGHYYGMGVWGQGTTVTVSS
109	12191 HCDR1	YTFTSYYMH
110	12191 HCDR2	IINPGGGSTSYAQKFQG
111	12191 HCDR3	ARDQGHYYGMGV
112	Secvență 12191 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYE ASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQHNSYPPTFGGG TKVEIK
113	12191 LCDR1	RASQSISSWLA
114	12191 LCDR2	EASSLES
115	12191 LCDR3	QQHNSYPPT
116	Secvență 12195 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMSWVRQAPGQGLEW MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARHEYGMDVWGQGTTVTVSS
117	12195 HCDR1	YTFTSYYMS
118	12195 HCDR2	IINPSGGSTSYAQKFQG
119	12195 HCDR3	ARHEYGMDV
120	Secvență 12195 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYE ASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSFPPTFGGG TKVEIK

121	12195 LCDR1	RASQSISSWLA
122	12195 LCDR2	EASSLES
123	12195 LCDR3	QQYNSFPPT
124	Secvență 12535 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KVYYGMPYWGQGTLVTVSS
125	12535 HCDR1	FTFSHYLMS
126	12535 HCDR2	AISGSGKSTYYADSVKG
127	12535 HCDR3	AKVYYGMPY
128	Secvență 12535 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASDVPWTFG GGTKVEIK
129	12535 LCDR1	RASQGIDSWLA
130	12535 LCDR2	AASSLQS
131	12535 LCDR3	QQASDVPWT
132	Secvență 12536 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYLMSWVRQAPGKGLEWV SAIGGSGASTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KVYYGMPYWGQGTLVTVSS
133	12536 HCDR1	FTFSQYLMS
134	12536 HCDR2	AIGGSGASTYYADSVKG
135	12536 HCDR3	AKVYYGMPY
136	Secvență 12536 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASDVPWTFG GGTKVEIK
137	12536 LCDR1	RASQGIDSWLA
138	12536 LCDR2	AASSLQS
139	12536 LCDR3	QQASDVPWT
140	Secvență 12541 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYMMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGRDTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KVYYGMPYWGQGTLVTVSS
141	12541 HCDR1	FTFRSYMMS
142	12541 HCDR2	AISGSGRDTYYADSVKG
143	12541 HCDR3	AKVYYGMPY
144	Secvență 12541 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASDVPWTFG GGTKVEIK
145	12541 LCDR1	RASQGIDSWLA
146	12541 LCDR2	AASSLQS
147	12541 LCDR3	QQASDVPWT
148	Secvență 12543 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYMMSWVRQAPGKGLEWV SGISGSGGETYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KVYYGMPYWGQGTLVTVSS
149	12543 HCDR1	FTFSQYMMS
150	12543 HCDR2	GISGSGGETYYADSVKG
151	12543 HCDR3	AKVYYGMPY
152	Secvență 12543 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASDVPWTFG GGTKVEIK
153	12543 LCDR1	RASQGIDSWLA
154	12543 LCDR2	AASSLQS
155	12543 LCDR3	QQASDVPWT
156	Secvență 12544 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYLMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGSSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KVYYGMPYWGQGTLVTVSS
157	12544 HCDR1	FTFSSYLMS
158	12544 HCDR2	AISGSGSSTYYADSVKG
159	12544 HCDR3	AKVYYGMPY
160	Secvență 12544 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASDVPWTFG

		GGTKVEIK
161	12544 LCDR1	RASQGIDSWLA
162	12544 LCDR2	AASSLQS
163	12544 LCDR3	QQASDVPWT
164	Secvență 12545 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYLMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KVYYGMPYWGQGTLVTVSS
165	12545 HCDR1	FTFSHYLMS
166	12545 HCDR2	AISGSGGQTYYADSVKG
167	12545 HCDR3	AKVYYGMPY
168	Secvență 12545 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASDVPWTFG GGTKVEIK
169	12545 LCDR1	RASQGIDSWLA
170	12545 LCDR2	AASSLQS
171	12545 LCDR3	QQASDVPWT
172	Secvență 12549 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYSMSWVRQAPGKGLEWV SAISGGGGQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KVYYGMPYWGQGTLVTVSS
173	12549 HCDR1	FTFSQYSMS
174	12549 HCDR2	AISGGGGQTYYADSVKG
175	12549 HCDR3	AKVYYGMPY
176	Secvență 12549 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASDVPWTFG GGTKVEIK
177	12549 LCDR1	RASQGIDSWLA
178	12549 LCDR2	AASSLQS
179	12549 LCDR3	QQASDVPWT
180	Secvență 12550 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSLYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGQTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KVYYGMPYWGQGTLVTVSS
181	12550 HCDR1	FTFSLYAMS
182	12550 HCDR2	AISGSGGQTYYADSVKG
183	12550 HCDR3	AKVYYGMPY
184	Secvență 12550 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASDVPWTFG GGTKVEIK
185	12550 LCDR1	RASQGIDSWLA
186	12550 LCDR2	AASSLQS
187	12550 LCDR3	QQASDVPWT
188	Secvență 12553 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFGEYAISWVRQAPGQGLEW MGLIIPIFGTAQYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RGASDGETGRLDLWGRGTLVTVSS
189	12553 HCDR1	GTFGEYAIS
190	12553 HCDR2	LIIPIFGTAQYAQKFQG
191	12553 HCDR3	ARGASDGETGRLDL
192	Secvență 12553 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQP PKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSYS LPFTFGGGTKVEIK
193	12553 LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
194	12553 LCDR2	WASTRES
195	12553 LCDR3	QQSYSLPFT
196	Secvență 12554 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GLIIPAFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR GASDGETGRLDLWGRGTLVTVSS
197	12554 HCDR1	GTFSSYAIS
198	12554 HCDR2	LIIPAFGTANYAQKFQG
199	12554 HCDR3	ARGASDGETGRLDL
200	Secvență 12554	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQP

	VL	PKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSYS LPFTFGGGTKVEIK
201	12554 LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
202	12554 LCDR2	WASTRES
203	12554 LCDR3	QQSYSLPFT
204	Secvență 12562 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GVIIPIFGEANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR GASDGETGRLDLWGRGTLVTVSS
205	12562 HCDR1	GTFSSYAIS
206	12562 HCDR2	VIIPIFGEANYAQKFQG
207	12562 HCDR3	ARGASDGETGRLDL
208	Secvență 12562 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQP PKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSYS LPFTFGGGTKVEIK
209	12562 LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
210	12562 LCDR2	WASTRES
211	12562 LCDR3	QQSYSLPFT
212	Secvență 12563 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFGSYAISWVRQAPGQGLEWM GVIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR GASDGETGRLDLWGRGTLVTVSS
213	12563 HCDR1	GTFGSYAIS
214	12563 HCDR2	VIIPIFGTANYAQKFQG
215	12563 HCDR3	ARGASDGETGRLDL
216	Secvență 12563 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQP PKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSYS LPFTFGGGTKVEIK
217	12563 LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
218	12563 LCDR2	WASTRES
219	12563 LCDR3	QQSYSLPFT
220	Secvență 12564 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSQYAISWVRQAPGQGLEWM GVIIPSFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR GASDGETGRLDLWGRGTLVTVSS
221	12564 HCDR1	GTFSQYAIS
222	12564 HCDR2	VIIPSFGTANYAQKFQG
223	12564 HCDR3	ARGASDGETGRLDL
224	Secvență 12564 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQP PKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSYS LPFTFGGGTKVEIK
225	12564 LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
226	12564 LCDR2	WASTRES
227	12564 LCDR3	QQSYSLPFT
228	Secvență 12565 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFGEYAISWVRQAPGQGLEW MGLIIPIFGTAQYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RGASDGETGRLDLWGRGTLVTVSS
229	12565 HCDR1	GTFGEYAIS
230	12565 HCDR2	LIIPIFGTAQYAQKFQG
231	12565 HCDR3	ARGASDGETGRLDL
232	Secvență 12565 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQP PKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSYS LPFTFGGGTKVEIK
233	12565 LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
234	12565 LCDR2	WASTRES
235	12565 LCDR3	QQSYSLPFT
236	Secvență 12571 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFGSSAISWVRQAPGQGLEWM GGIIPLFGTAAYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR DGPGYSSSWYLDVWGQGTMVTVSS
237	12571 HCDR1	GTFGSSAIS
238	12571 HCDR2	GIIPLFGTAAYAQKFQG
239	12571 HCDR3	ARDGPGYSSSWYLDV

240	Secvență 12571 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQGYALPITFGGG TKVEIK
241	12571 LCDR1	RASQSVSSYLA
242	12571 LCDR2	DASNRAT
243	12571 LCDR3	QQGYALPIT
244	Secvență 12572 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSEYAISWVRQAPGQGLEWM GGIIPIFGTAVYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR DGPGYSSSWYLDVWGQGTMVTVSS
245	12572 HCDR1	GTFSEYAIS
246	12572 HCDR2	GIIPIFGTAVYAQKFQG
247	12572 HCDR3	ARDGPGYSSSWYLDV
248	Secvență 12572 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQGYALPITFGGG TKVEIK
249	12572 LCDR1	RASQSVSSYLA
250	12572 LCDR2	DASNRAT
251	12572 LCDR3	QQGYALPIT
252	Secvență 12576 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIIPIFGTAVYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR DGPGYSSSWYLDVWGQGTMVTVSS
253	12576 HCDR1	GTFSSYAIS
254	12576 HCDR2	GIIPIFGTAVYAQKFQG
255	12576 HCDR3	ARDGPGYSSSWYLDV
256	Secvență 12576 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQGYALPITFGGG TKVEIK
257	12576 LCDR1	RASQSVSSYLA
258	12576 LCDR2	DASNRAT
259	12576 LCDR3	QQGYALPIT
260	Secvență 12583 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSVISWVRQAPGQGLEWM GGIIPIFGTATYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARD GPGYSSSWYLDVWGQGTMVTVSS
261	12583 HCDR1	GTFSSSVIS
262	12583 HCDR2	GIIPIFGTATYAQKFQG
263	12583 HCDR3	ARDGPGYSSSWYLDV
264	Secvență 12583 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQGYALPITFGGG TKVEIK
265	12583 LCDR1	RASQSVSSYLA
266	12583 LCDR2	DASNRAT
267	12583 LCDR3	QQGYALPIT
268	Secvență 12584 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFDSYVISWVRQAPGQGLEW MGGIIPGFGVANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARDGPGYSSSWYLDVWGQGTMVTVSS
269	12584 HCDR1	GTFDSYVIS
270	12584 HCDR2	GIIPGFGVANYAQKFQG
271	12584 HCDR3	ARDGPGYSSSWYLDV
272	Secvență 12584 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQGYALPITFGGG TKVEIK
273	12584 LCDR1	RASQSVSSYLA
274	12584 LCDR2	DASNRAT
275	12584 LCDR3	QQGYALPIT
276	Secvență 11613 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KVYYGMPYWGQGTLVTVSS
277	11613 HCDR1	FTFSSYAMS
278	11613 HCDR2	AISGSGGSTYYADSVKG

279	11613 HCDR3	AKVYYGMPY
280	Secvență 11613 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDSWLAWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQASDVPWTFG GGTKVEIK
281	11613 LCDR1	RASQGIDSWLA
282	11613 LCDR2	AASSLQS
283	11613 LCDR3	QQASDVPWT
284	Secvență 11645 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIIPIFGTASYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARD GPGYSSSWYLDVWGQGTMVTVSS
285	11645 HCDR1	GTFSSYAIS
286	11645 HCDR2	GIIPIFGTASYAQKFQG
287	11645 HCDR3	ARDGPGYSSSWYLDV
288	Secvență 11645 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQGYALPITFGGG TKVEIK
289	11645 LCDR1	RASQSVSSYLA
290	11645 LCDR2	DASNRAT
291	11645 LCDR3	QQGYALPIT
292	Secvență 11606 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARAGGYSYSWGGSNIWGQGTMVTVSS
293	11606 HCDR1	YTFTSYYMH
294	11606 HCDR2	IINPSGGSTSYAQKFQG
295	11606 HCDR3	ARAGGYSYSWGGSNI
296	Secvență 11606 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYK ASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDGSFPYTFGGG TKVEIK
297	11606 LCDR1	RASQSISSWLA
298	11606 LCDR2	KASSLES
299	11606 LCDR3	QQDGSFPYT
300	Secvență 12220 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW MGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARDPRYTTLTGSYYYGMDVWGQGTTVTVSS
301	12220 HCDR1	YTFTSYYMH
302	12220 HCDR2	IINPGGGSTSYAQKFQG
303	12220 HCDR3	ARDPRYTTLTGSYYYGMDV
304	Secvență 12220 VL	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQDISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAVNFPPITFGG GTKVEIK
305	12220 LCDR1	RASQDISSWLA
306	12220 LCDR2	AASSLQS
307	12220 LCDR3	QQAVNFPPIT
308	Secvență 11624 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLE WMGWINPNSGGTKYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVY YCAREASWLPGSLDVWGKGTTVTVSS
309	11624 HCDR1	YTFTGYYMH
310	11624 HCDR2	WINPNSGGTKYAQKFQG
311	11624 HCDR3	AREASWLPGSLDV
312	Secvență 11624 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQP PKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYDN FPITFGGGTKVEIK
313	11624 LCDR1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
314	11624 LCDR2	WASTRES
315	11624 LCDR3	QQYDNFPIT
316	Secvență 12190 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEW MGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARDPRYTTLTGSYYYGMDVWGQGTTVTVSS
317	12190 HCDR1	YTFTSYYMH

318	12190 HCDR2	IINPGGGSTSYAQKFQG
319	12190 HCDR3	ARDPRYTTLTGSYYYGMDV
320	Secvență 12190 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSANTPPWTFGG GTKVEIK
321	12190 LCDR1	RASQSISSYLN
322	12190 LCDR2	AASSLQS
323	12190 LCDR3	QQSANTPPWT
324	Regiune variabilă a lanțului greu 37A10	E V Q L V E S G G G L V K P G G S L K L S C A A S G F T F S D Y W M D W V R Q A P G K G L E W V G N I D E D G S I T E Y S P F V K G R F T I S R D N V K N T L Y L Q M N S V K S E D T A T Y Y C T R W G R F G F D S W G Q G T L V T V S S
325	Regiune variabilă a lanțului ușor 37A10	D I V M T Q S P S S L A V S A G D R V T I N C K S S Q S L L S G S F N Y L T W Y Q Q K T G Q A P K L L I F Y A S T R H T G V P D R F M G S G S G T D F T L T I N S F Q T E D L G D Y Y C H H H Y N A P P T F G P G T K L E L R
326	37A10 VH CDR1	G F T F S D Y W M D
327	37A10 VH CDR2	N I D E D G S I T E Y S P F V K G
328	37A10 VH CDR3	W G R F G F D S
329	37A10 VL CDR1	K S S Q S L L S G S F N Y L T
330	37A10 VL CDR2	Y A S T R H T
331	37A10 VL CDR3	H H H Y N A P P T
332	Regiune variabilă a lanțului greu 37A10S713	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYWMDWVRQA PGKGLVWVSN IDEDGSITEY SPFVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRWG RFGFDSWGQG TLVTVSS
333	Regiune variabilă a lanțului ușor 37A10S713	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLL SGSFNYLTWY QQKPGQPPKL LIFYASTRHT GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCHHHYNAPP TFGPGTKVDI K
334	37A10S713 VH CDR1	GFTFSDYWMD
335	37A10S713 VH CDR2	NIDEDGSITEYSPFVKG
336	37A10S713 VH CDR3	WGRFGFDS
337	37A10S713 VL CDR1	KSSQSLLSGSFNYLT
338	37A10S713 VL CDR2	YASTRHT
339	37A10S713 VL CDR3	HHHYNAPPT
340	Regiune variabilă a lanțului greu 37A10S714	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYWMDWVRQA PGKGLVWVSN IDEDGSITEY SPFVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRWG RFGFDSWGQG TLVTVSS
341	Regiune variabilă a lanțului ușor 37A10S714	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLL SGSFNYLTWY QQKPGQPPKL LIFYASTRET GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCHHHYNAPP TFGPGTKVDI K
342	37A10S714 VH CDR1	GFTFSDYWMD
343	37A10S714 VH	NIDEDGSITEYSPFVKG

	CDR2	
344	37A10S714 VH CDR3	WGRFGFDS
345	37A10S714 VL CDR1	KSSQSLLSGSFNYLT
346	37A10S714 VL CDR2	YASTRET
347	37A10S714 VL CDR3	HHHYNAPPT
348	Regiune variabilă a lanțului greu 37A10S715	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYWMDWVRQA PGKGLVWVSN IDEDGSITEY SPFVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRWG RFGFDSWGQG TLVTVSS
349	Regiune variabilă a lanțului ușor 37A10S715	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLL SGSFNYLTWY QQKPGQPPKL LIFYASTRQT GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCHHHYNAPP TFGPGTKVDI K
350	37A10S715 VH CDR1	GFTFSDYWMD
351	37A10S715 VH CDR2	NIDEDGSITEYSPFVKG
352	37A10S715 VH CDR3	WGRFGFDS
353	37A10S715 VL CDR1	KSSQSLLSGSFNYLT
354	37A10S715 VL CDR2	YASTRQT
355	37A10S715 VL CDR3	HHHYNAPPT
356	Regiune variabilă a lanțului greu 37A10S716	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYWMDWVRQA PGKGLVWVSN IDESGSITEY SPFVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRWG RFGFDSWGQG TLVTVSS
357	Regiune variabilă a lanțului ușor 37A10S716	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLL SGSFNYLTWY QQKPGQPPKL LIFYASTRHT GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCHHHYNAPP TFGPGTKVDI K
358	37A10S716 VH CDR1	GFTFSDYWMD
359	37A10S716 VH CDR2	NIDESGSITEYSPFVKG
360	37A10S716 VH CDR3	WGRFGFDS
361	37A10S716 VL CDR1	KSSQSLLSGSFNYLT
362	37A10S716 VL CDR2	YASTRHT
363	37A10S716 VL CDR3	HHHYNAPPT
364	Regiune variabilă a lanțului greu 37A10S717	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYWMDWVRQA PGKGLVWVSN IDESGSITEY SPFVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRWG RFGFDSWGQG TLVTVSS
365	Regiune variabilă a lanțului ușor 37A10S717	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLL SGSFNYLTWY QQKPGQPPKL LIFYASTRET GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCHHHYNAPP TFGPGTKVDI K
366	37A10S717 VH CDR1	GFTFSDYWMD

367	37A10S717 VH CDR2	NIDESGSITEYSPFVKG
368	37A10S717 VH CDR3	WGRFGFDS
369	37A10S717 VL CDR1	KSSQSLLSGSFNYLT
370	37A10S717 VL CDR2	YASTRET
371	37A10S717 VL CDR3	HHHYNAPPT
372	Regiune variabilă a lanţului greu 37A10S718	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYWMDWVRQA PGKGLVWVSN IDESGSITEY SPFVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRWG RFGFDSWGQG TLVTVSS
373	Regiune variabilă a lanţului uşor 37A10S718	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLL SGSFNYLTWY QQKPGQPPKL LIFYASTRQT GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCHHHYNAPP TFGPGTKVDI K
374	37A10S718 VH CDR1	GFTFSDYWMD
375	37A10S718 VH CDR2	NIDESGSITEYSPFVKG
376	37A10S718 VH CDR3	WGRFGFDS
377	37A10S718 VL CDR1	KSSQSLLSGSFNYLT
378	37A10S718 VL CDR2	YASTRQT
379	37A10S718 VL CDR3	HHHYNAPPT
380	Lanţ greu al IgG1 umane 37A10S713	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYWMDWVRQA PGKGLVWVSN IDEDGSITEY SPFVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRWG RFGFDSWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK
381	lanţ uşor κ uman 37A10S713	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLL SGSFNYLTWY QQKPGQPPKL LIFYASTRHT GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCHHHYNAPP TFGPGTKVDI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC

LISTA DE SECVENȚE

<110> JOUNCE THERAPEUTICS, INC.

<120> ANTICORPI AI PD-1 ȘI UTILIZĂRI ALE ACESTORA

<130> 01140-0006-00PCT

<150> US 62/416.602
<151> 2016-11-02

<160> 406

<170> PatentIn versiunea 3.5

<210> 1
<211> 288
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln
1 5 10 15

Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp
20 25 30

Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp
35 40 45

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val
50 55 60

Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala
65 70 75 80

Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg
85 90 95

Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg
100 105 110

Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
115 120 125

Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val
130 135 140

Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro
145 150 155 160

Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly
165 170 175

Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys
180 185 190

Ser Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro
195 200 205

Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly
210 215 220

Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro
225 230 235 240

Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly
245 250 255

Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg
260 265 270

Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
275 280 285

<210> 2
<211> 288
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 2

Met Trp Val Arg Gln Val Pro Trp Ser Phe Thr Trp Ala Val Leu Gln
1 5 10 15

Leu Ser Trp Gln Ser Gly Trp Leu Leu Glu Val Pro Asn Gly Pro Trp
20 25 30

Arg Ser Leu Thr Phe Tyr Pro Ala Trp Leu Thr Val Ser Glu Gly Ala
35 40 45

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Leu Ser Asn Trp Ser Glu Asp Leu Met
50 55 60

Leu Asn Trp Asn Arg Leu Ser Pro Ser Asn Gln Thr Glu Lys Gln Ala
65 70 75 80

Ala Phe Cys Asn Gly Leu Ser Gln Pro Val Gln Asp Ala Arg Phe Gln
85 90 95

Ile Ile Gln Leu Pro Asn Arg His Asp Phe His Met Asn Ile Leu Asp
100 105 110

Thr Arg Arg Asn Asp Ser Gly Ile Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
115 120 125

His Pro Lys Ala Lys Ile Glu Glu Ser Pro Gly Ala Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Glu Arg Ile Leu Glu Thr Ser Thr Arg Tyr Pro Ser Pro Ser Pro
145 150 155 160

Lys Pro Glu Gly Arg Phe Gln Gly Met Val Ile Gly Ile Met Ser Ala
165 170 175

Leu Val Gly Ile Pro Val Leu Leu Leu Leu Ala Trp Ala Leu Ala Val
180 185 190

Phe Cys Ser Thr Ser Met Ser Glu Ala Arg Gly Ala Gly Ser Lys Asp
195 200 205

Asp Thr Leu Lys Glu Glu Pro Ser Ala Ala Pro Val Pro Ser Val Ala
210 215 220

Tyr Glu Glu Leu Asp Phe Gln Gly Arg Glu Lys Thr Pro Glu Leu Pro
225 230 235 240

Thr Ala Cys Val His Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Thr Glu Gly
245 250 255

Leu Gly Ala Ser Ala Met Gly Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Leu Gln
260 265 270

Gly Pro Arg Pro Pro Arg His Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
275 280 285

<210> 3
<211> 288
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 3

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln
1 5 10 15

Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp
20 25 30

Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp
35 40 45

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val
50 55 60

Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala
65 70 75 80

Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg
85 90 95

Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg
100 105 110

Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
115 120 125

Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val
130 135 140

Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro
145 150 155 160

Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly
165 170 175

Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys
180 185 190

Ser Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro
195 200 205

Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly
210 215 220

Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro
225 230 235 240

Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly
245 250 255

Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg
260 265 270

Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
275 280 285

<210> 4
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 6
<211> 17

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 7
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

Ala Arg Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 8
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 9
<211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 10
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 12
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asp Gln Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13

Tyr Thr Phe Asp Gln Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 14

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 15

Ala Arg Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 16
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 18
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 20
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21

Tyr Thr Phe Pro Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 22
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22

Ile Ile Asn Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23

Ala Arg Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 24
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 25
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 25

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 28
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 29
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 29

Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 30
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 31
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 31

Ala Arg Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 32
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 32

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 33
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 34
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 35
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 35

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 36
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Glu Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37

Tyr Thr Phe Glu Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 38
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 39
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 39

Ala Arg Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 40
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 40

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 41
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 41

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 42
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 43

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 44
<211> 119
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Asp Ala Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gln Gly His Tyr Tyr Gly Met Gly Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 46
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 46

Ile Ile Asn Pro Asp Ala Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 47
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 47

Ala Arg Asp Gln Gly His Tyr Tyr Gly Met Gly Val
1 5 10

<210> 48
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 48

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 49
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 49

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 50
<211> 7
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 51

Gln Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 52
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 52

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Gly Glu Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Glu Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gln Gly His Tyr Tyr Gly Met Gly Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 53
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Tyr Thr Phe Gly Glu Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 54
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 54

Ile Ile Asn Pro Ser Glu Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 55
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 55

Ala Arg Asp Gln Gly His Tyr Tyr Gly Met Gly Val
1 5 10

<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 57
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 57

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 58
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 58

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 59

Gln Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 60
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 60

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Ala Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gln Gly His Tyr Tyr Gly Met Gly Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 61
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 61

Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 62
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 62

Ile Ile Asn Pro Ser Ala Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 63
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 63

Ala Arg Asp Gln Gly His Tyr Tyr Gly Met Gly Val
1 5 10

<210> 64
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 64

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 65
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 65

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 66

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 67
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 67

Gln Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 68
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 68

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asp Pro Ser Lys Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Glu Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 69
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 69

Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 70
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 70

Ile Ile Asp Pro Ser Lys Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 71

Ala Arg His Glu Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 72
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 72

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 73
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 73

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 74
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 74

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 75

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 76
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 76

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Met Ile Asn Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Glu Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 77

Tyr Thr Phe Thr His Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 78
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 78

Met Ile Asn Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 79
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 79

Ala Arg His Glu Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 80
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 80

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 81
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 81

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 82
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 82

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 83

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 84
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 84

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asp Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Met Ile Asn Pro Ser Val Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Glu Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 85
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 85

Tyr Thr Phe Asp Ser Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 86
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 86

Met Ile Asn Pro Ser Val Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 87

Ala Arg His Glu Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 88
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 88

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 89
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 89

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 90
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 90

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 91

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 92
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 92

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Phe Pro Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Glu Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 93
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 93

Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 94
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 94

Ile Ile Phe Pro Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 95

Ala Arg His Glu Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 96
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 96

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 97
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 97

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 98
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 98

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 99
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 99

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 100
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 100

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ala Gly Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Glu Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 101
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 101

Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr Tyr Met Gly
1 5

<210> 102
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 102

Ile Ile Asn Pro Ala Gly Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 103

Ala Arg His Glu Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 104
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 104

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 105
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 105

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 106
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 106

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 107

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 108
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 108

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gln Gly His Tyr Tyr Gly Met Gly Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 109

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 110
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 110

Ile Ile Asn Pro Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 111
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 111

Ala Arg Asp Gln Gly His Tyr Tyr Gly Met Gly Val
1 5 10

<210> 112
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 112

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 113

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 114
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 114

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 115

Gln Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 116
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 116

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Glu Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 117

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 118
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 118

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 119
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 119

Ala Arg His Glu Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 120
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 120

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 121
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 121

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 122
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 122

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 123
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 123

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 124
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 124

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 125
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 125

Phe Thr Phe Ser His Tyr Leu Met Ser
1 5

<210> 126
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 126

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 127

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr
1 5

<210> 128
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 128

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 129

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 130
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 130

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 131
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 131

Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 132
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 132

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30

Leu Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Ala Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 133
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 133

Phe Thr Phe Ser Gln Tyr Leu Met Ser
1 5

<210> 134
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 134

Ala Ile Gly Gly Ser Gly Ala Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 135

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 135

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr
1 5

<210> 136
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 136

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 137
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 137

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 138
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 138

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 139

Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 140
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 140

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Met Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 141
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 141

Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Met Met Ser
1 5

<210> 142
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 142

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 143
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 143

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr
1 5

<210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 144

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 145
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 145

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 146
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 146

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 147
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 147

Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 148
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 148

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30

Met Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 149
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 149

Phe Thr Phe Ser Gln Tyr Met Met Ser
1 5

<210> 150
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 150

Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 151

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr
1 5

<210> 152
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 152

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 153
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 153

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 154
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 154

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 155

Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 156
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 156

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 157

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Leu Met Ser
1 5

<210> 158
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 158

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 159
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 159

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr
1 5

<210> 160
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 160

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 161
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 161

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 162
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 162

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 163
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 163

Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 164
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 164

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Leu Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 165
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 165

Phe Thr Phe Ser His Tyr Leu Met Ser
1 5

<210> 166
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 166

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 167
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 167

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr
1 5

<210> 168
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 168

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 169
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 169

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 170
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 170

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 171
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 171

Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 172
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 172

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 173
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 173

Phe Thr Phe Ser Gln Tyr Ser Met Ser
1 5

<210> 174
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 174

Ala Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 175

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr
1 5

<210> 176
<211> 107

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 176

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 177
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 177

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 178
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 178

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 179
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 179

Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 180
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 180

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Leu Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 181
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 181

Phe Thr Phe Ser Leu Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 182
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 182

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 183
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 183

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr
1 5

<210> 184
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 184

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 185
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 185

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 186

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 187

Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 188
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 188

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Gly Glu Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 189
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 189

Gly Thr Phe Gly Glu Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 190
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 190

Leu Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 191
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 191

Ala Arg Gly Ala Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 192
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 192

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 193
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 193

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 194
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 194

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 195

Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 196
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 196

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 197
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 197

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 198
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 198

Leu Ile Ile Pro Ala Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 199
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 199

Ala Arg Gly Ala Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 200
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 200

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 201
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 201

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 202
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 202

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 203
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 203

Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 204
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 204

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 205
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 205

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 206
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 206

Val Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 207
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 207

Ala Arg Gly Ala Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 208
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 208

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 209
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 209

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 210
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 210

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 211
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 211

Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 212
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 212

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Gly Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 213
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 213

Gly Thr Phe Gly Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 214
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 214

Val Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 215

<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 215

Ala Arg Gly Ala Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 216
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 216

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 217
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 217

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 218
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 218

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 219
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 219

Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 220
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 220

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Ile Pro Ser Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 221
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 221

Gly Thr Phe Ser Gln Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 222
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 222

Val Ile Ile Pro Ser Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 223
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 223

Ala Arg Gly Ala Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 224
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 224

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 225
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 225

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 226

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 227
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 227

Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 228
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 228

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Gly Glu Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 229
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 229

Gly Thr Phe Gly Glu Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 230
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 230

Leu Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 231
<211> 14

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 231

Ala Arg Gly Ala Ser Asp Gly Glu Thr Gly Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 232
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 232

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 233
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 233

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 234
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 234

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 235
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 235

Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 236
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 236

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Gly Ser Ser
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Leu Phe Gly Thr Ala Ala Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Pro Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 237
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 237

Gly Thr Phe Gly Ser Ser Ala Ile Ser
1 5

<210> 238
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 238

Gly Ile Ile Pro Leu Phe Gly Thr Ala Ala Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 239
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 239

Ala Arg Asp Gly Pro Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 240
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 240

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ala Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 241
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 241

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 242
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 242

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 243
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 243

Gln Gln Gly Tyr Ala Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 244
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 244

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Glu Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Val Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Pro Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 245
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 245

Gly Thr Phe Ser Glu Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 246
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 246

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Val Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 247
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 247

Ala Arg Asp Gly Pro Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 248
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 248

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ala Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 249
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 249

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 250
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 250

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 251
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 251

Gln Gln Gly Tyr Ala Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 252
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 252

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Val Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Pro Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 253

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 254
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 254

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Val Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 255
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 255

Ala Arg Asp Gly Pro Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 256
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 256

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ala Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 257
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 257

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 258
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 258

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 259
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 259

Gln Gln Gly Tyr Ala Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 260
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 260

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Pro Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 261
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 261

Gly Thr Phe Ser Ser Ser Val Ile Ser
1 5

<210> 262
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 262

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Thr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 263
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 263

Ala Arg Asp Gly Pro Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 264
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 264

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ala Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 265
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 265

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 266
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 266

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 267
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 267

Gln Gln Gly Tyr Ala Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 268
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 268

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asp Ser Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Gly Phe Gly Val Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Pro Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 269
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 269

Gly Thr Phe Asp Ser Tyr Val Ile Ser
1 5

<210> 270
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 270

Gly Ile Ile Pro Gly Phe Gly Val Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 271
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 271

Ala Arg Asp Gly Pro Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 272
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 272

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ala Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 273
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 273

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 274
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 274

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 275
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 275

Gln Gln Gly Tyr Ala Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 276
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 276

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 277
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 277

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 278
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 278

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 279
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 279

Ala Lys Val Tyr Tyr Gly Met Pro Tyr
1 5

<210> 280
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 280

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 281
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 281

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 282
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 282

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 283
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 283

Gln Gln Ala Ser Asp Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 284
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 284

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Pro Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 285
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 285

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 286
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 286

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 287
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 287

Ala Arg Asp Gly Pro Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 288
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 288

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Ala Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 289
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 289

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 290
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 290

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 291
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 291

Gln Gln Gly Tyr Ala Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 292
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 292

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Gly Gly Tyr Ser Tyr Ser Trp Gly Gly Ser Asn Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 293
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 293

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 294
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 294

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 295

<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 295

Ala Arg Ala Gly Gly Tyr Ser Tyr Ser Trp Gly Gly Ser Asn Ile
1 5 10 15

<210> 296
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 296

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Gly Ser Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 297
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 297

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 298
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 298

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 299
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 299

Gln Gln Asp Gly Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 300
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 300

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Arg Tyr Thr Thr Leu Thr Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 301
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 301

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 302
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 302

Ile Ile Asn Pro Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 303
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 303

Ala Arg Asp Pro Arg Tyr Thr Thr Leu Thr Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 304
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 304

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Val Asn Phe Pro Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 305
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 305

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 306
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 306

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 307
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 307

Gln Gln Ala Val Asn Phe Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 308
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 308

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ala Ser Trp Leu Pro Gly Ser Leu Asp Val Trp Gly Lys
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 309
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 309

Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 310
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 310

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 311
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 311

Ala Arg Glu Ala Ser Trp Leu Pro Gly Ser Leu Asp Val
1 5 10

<210> 312
<211> 113
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 312

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Asp Asn Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 313
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 313

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 314
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 314

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 315
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 315

Gln Gln Tyr Asp Asn Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 316
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 316

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Arg Tyr Thr Thr Leu Thr Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 317
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 317

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 318
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 318

Ile Ile Asn Pro Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 319
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 319

Ala Arg Asp Pro Arg Tyr Thr Thr Leu Thr Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 320
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 320

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala Asn Thr Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 321
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 321

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 322
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 322

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 323
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 323

Gln Gln Ser Ala Asn Thr Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 324
<211> 117
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 324

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Asn Ile Asp Glu Asp Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Val Lys Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 325
<211> 111
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 325

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly
20 25 30

Ser Phe Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Met Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65 70 75 80

Ser Phe Gln Thr Glu Asp Leu Gly Asp Tyr Tyr Cys His His His Tyr
85 90 95

Asn Ala Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
100 105 110

<210> 326
<211> 10
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 326

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Asp
1 5 10

<210> 327
<211> 17
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 327

Asn Ile Asp Glu Asp Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 328
<211> 8
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 328

Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser
1 5

<210> 329
<211> 15
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 329

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly Ser Phe Asn Tyr Leu Thr
1 5 10 15

<210> 330
<211> 7
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 330

Tyr Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 331
<211> 9
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 331

His His His Tyr Asn Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 332
<211> 117
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 332

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Asn Ile Asp Glu Asp Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 333
<211> 111
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 333

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly
20 25 30

Ser Phe Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His His His Tyr
85 90 95

Asn Ala Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 334
<211> 10
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 334

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Asp
1 5 10

<210> 335
<211> 17
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 335

Asn Ile Asp Glu Asp Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 336
<211> 8
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 336

Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser
1 5

<210> 337
<211> 15
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 337

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly Ser Phe Asn Tyr Leu Thr
1 5 10 15

<210> 338
<211> 7
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 338

Tyr Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 339
<211> 9
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>

<223> Anticorp umanizat

<400> 339

His His His Tyr Asn Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 340
<211> 117
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 340

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Asn Ile Asp Glu Asp Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 341
<211> 111
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 341

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly
20 25 30

Ser Phe Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His His His Tyr
85 90 95

Asn Ala Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 342
<211> 10
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 342

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Asp
1 5 10

<210> 343
<211> 17
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 343

Asn Ile Asp Glu Asp Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 344
<211> 8

<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 344

Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser
1 5

<210> 345
<211> 15
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 345

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly Ser Phe Asn Tyr Leu Thr
1 5 10 15

<210> 346
<211> 7
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 346

Tyr Ala Ser Thr Arg Glu Thr
1 5

<210> 347
<211> 9
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 347

His His His Tyr Asn Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 348
<211> 117
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 348

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Asn Ile Asp Glu Asp Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 349
<211> 111
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 349

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly
20 25 30

Ser Phe Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Ala Ser Thr Arg Gln Thr Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His His His Tyr
85 90 95

Asn Ala Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 350
<211> 10
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 350

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Asp
1 5 10

<210> 351
<211> 17
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 351

Asn Ile Asp Glu Asp Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 352
<211> 8
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 352

Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser
1 5

<210> 353
<211> 15
<212> PRT

<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 353

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly Ser Phe Asn Tyr Leu Thr
1 5 10 15

<210> 354
<211> 7
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 354

Tyr Ala Ser Thr Arg Gln Thr
1 5

<210> 355
<211> 9
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 355

His His His Tyr Asn Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 356
<211> 117
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 356

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Asn Ile Asp Glu Ser Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 357
<211> 111
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 357

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly
20 25 30

Ser Phe Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His His His Tyr
85 90 95

Asn Ala Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 358
<211> 10
<212> PRT

<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 358

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Asp
1 5 10

<210> 359
<211> 17
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 359

Asn Ile Asp Glu Ser Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 360
<211> 8
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 360

Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser
1 5

<210> 361
<211> 15
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 361

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly Ser Phe Asn Tyr Leu Thr
1 5 10 15

<210> 362
<211> 7
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 362

Tyr Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 363
<211> 9
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 363

His His His Tyr Asn Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 364
<211> 117
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 364

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Asn Ile Asp Glu Ser Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 365
<211> 111
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 365

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly
20 25 30

Ser Phe Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His His His Tyr
85 90 95

Asn Ala Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 366
<211> 10
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 366

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Asp
1 5 10

<210> 367
<211> 17
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 367

Asn Ile Asp Glu Ser Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 368
<211> 8
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 368

Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser
1 5

<210> 369
<211> 15
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 369

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly Ser Phe Asn Tyr Leu Thr
1 5 10 15

<210> 370
<211> 7
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 370

Tyr Ala Ser Thr Arg Glu Thr
1 5

<210> 371
<211> 9
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 371

His His His Tyr Asn Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 372
<211> 117
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 372

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Asn Ile Asp Glu Ser Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 373
<211> 111
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 373

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly
20 25 30

Ser Phe Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Ala Ser Thr Arg Gln Thr Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His His His Tyr
85 90 95

Asn Ala Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 374
<211> 10
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 374

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Met Asp
1 5 10

<210> 375
<211> 17
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 375

Asn Ile Asp Glu Ser Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 376

<211> 8
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 376

Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser
1 5

<210> 377
<211> 15
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 377

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly Ser Phe Asn Tyr Leu Thr
1 5 10 15

<210> 378
<211> 7
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 378

Tyr Ala Ser Thr Arg Gln Thr
1 5

<210> 379
<211> 9
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Anticorp umanizat

<400> 379

His His His Tyr Asn Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 380
<211> 447
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>

<223> Anticorp umanizat

<400> 380

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Asn Ile Asp Glu Asp Gly Ser Ile Thr Glu Tyr Ser Pro Phe Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Gly Arg Phe Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 381
<211> 218
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>

<223> Anticorp umanizat

<400> 381

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Gly
20 25 30

Ser Phe Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His His His Tyr
85 90 95

Asn Ala Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 382

<211> 268
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 382

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys Ser Arg Ala Ala
165 170 175

Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro Leu Lys Glu Asp
180 185 190

Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly Glu Leu Asp Phe
195 200 205

Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro Cys Val Pro Glu
210 215 220

Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Met Gly Thr Ser
225 230 235 240

Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser Ala Gln Pro
245 250 255

Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260 265

<210> 383
<211> 268
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 383

Ser Gly Trp Leu Leu Glu Val Pro Asn Gly Pro Trp Arg Ser Leu Thr
1 5 10 15

Phe Tyr Pro Ala Trp Leu Thr Val Ser Glu Gly Ala Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Leu Ser Asn Trp Ser Glu Asp Leu Met Leu Asn Trp Asn
35 40 45

Arg Leu Ser Pro Ser Asn Gln Thr Glu Lys Gln Ala Ala Phe Cys Asn
50 55 60

Gly Leu Ser Gln Pro Val Gln Asp Ala Arg Phe Gln Ile Ile Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Arg His Asp Phe His Met Asn Ile Leu Asp Thr Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Ile Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu His Pro Lys Ala
100 105 110

Lys Ile Glu Glu Ser Pro Gly Ala Glu Leu Val Val Thr Glu Arg Ile
115 120 125

Leu Glu Thr Ser Thr Arg Tyr Pro Ser Pro Ser Pro Lys Pro Glu Gly
130 135 140

Arg Phe Gln Gly Met Val Ile Gly Ile Met Ser Ala Leu Val Gly Ile
145 150 155 160

Pro Val Leu Leu Leu Leu Ala Trp Ala Leu Ala Val Phe Cys Ser Thr

165 170 175

Ser Met Ser Glu Ala Arg Gly Ala Gly Ser Lys Asp Asp Thr Leu Lys
180 185 190

Glu Glu Pro Ser Ala Ala Pro Val Pro Ser Val Ala Tyr Glu Glu Leu
195 200 205

Asp Phe Gln Gly Arg Glu Lys Thr Pro Glu Leu Pro Thr Ala Cys Val
210 215 220

His Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Thr Glu Gly Leu Gly Ala Ser
225 230 235 240

Ala Met Gly Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Leu Gln Gly Pro Arg Pro
245 250 255

Pro Arg His Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260 265

<210> 384
<211> 268
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 384

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys Ser Arg Ala Ala
165 170 175

Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro Leu Lys Glu Asp
180 185 190

Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly Glu Leu Asp Phe
195 200 205

Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro Cys Val Pro Glu
210 215 220

Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Met Gly Thr Ser
225 230 235 240

Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser Ala Gln Pro
245 250 255

Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260 265

<210> 385
<211> 386
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> PD-1 umană D85G ECD-Fc-His6

<400> 385

Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu
1 5 10 15

Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser
20 25 30

Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser
35 40 45

Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Gly Arg Ser Gln Pro
50 55 60

Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp
65 70 75 80

Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr
85 90 95

Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser
100 105 110

Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr
115 120 125

Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu
130 135 140

Val Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His
370 375 380

His His
385

<210> 386
<211> 386
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> PD-1 umană R86L ECD-Fc-His6

<400> 386

Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu
1 5 10 15

Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser
20 25 30

Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser
35 40 45

Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Leu Ser Gln Pro
50 55 60

Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp
65 70 75 80

Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr
85 90 95

Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser
100 105 110

Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr
115 120 125

Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu
130 135 140

Val Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His
370 375 380

His His
385

<210> 387
<211> 376
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> PD-1 umană N33-Q167 ECD-Fc-His6

<400> 387

Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp
1 5 10 15

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala
35 40 45

Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg
50 55 60

Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg
65 70 75 80

Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
85 90 95

Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val
100 105 110

Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro
115 120 125

Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His
130 135 140

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
165 170 175

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
180 185 190

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
195 200 205

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
210 215 220

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
225 230 235 240

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
245 250 255

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
260 265 270

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
275 280 285

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
290 295 300

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
305 310 315 320

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
325 330 335

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
340 345 350

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly
355 360 365

Ser Gly His His His His His His
370 375

<210> 388
<211> 386
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> PD-1 umană K78A ECD-Fc-His6

<400> 388

Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu
1 5 10 15

Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser
20 25 30

Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser
35 40 45

Asn Gln Thr Asp Ala Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro
50 55 60

Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp
65 70 75 80

Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr
85 90 95

Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser
100 105 110

Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr
115 120 125

Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu
130 135 140

Val Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His
370 375 380

His His
385

<210> 389
<211> 386
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> PD-1 umană I126A ECD-Fc-His6

<400> 389

Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu

1 5 10 15

Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser
20 25 30

Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser
35 40 45

Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro
50 55 60

Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp
65 70 75 80

Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr
85 90 95

Leu Cys Gly Ala Ala Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser
100 105 110

Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr
115 120 125

Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu
130 135 140

Val Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His
370 375 380

His His
385

<210> 390
<211> 386
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> PD-1 umană L128A ECD-Fc-His6

<400> 390

Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu
1 5 10 15

Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser
20 25 30

Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser
35 40 45

Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro

50 55 60

Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp
65 70 75 80

Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr
85 90 95

Leu Cys Gly Ala Ile Ser Ala Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser
100 105 110

Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr
115 120 125

Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu
130 135 140

Val Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His
370 375 380

His His
385

<210> 391
<211> 386
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> PD-1 umană A132L ECD-Fc-His6

<400> 391

Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu
1 5 10 15

Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser
20 25 30

Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser
35 40 45

Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro
50 55 60

Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp
65 70 75 80

Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr
85 90 95

Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Leu Gln Ile Lys Glu Ser

100 105 110

Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr
115 120 125

Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu
130 135 140

Val Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His
370 375 380

His His
385

<210> 392
<211> 386
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> PD-1 umană I134A ECD-Fc-His6

<400> 392

Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu
1 5 10 15

Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser
20 25 30

Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser
35 40 45

Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro
50 55 60

Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp
65 70 75 80

Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr
85 90 95

Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ala Lys Glu Ser
100 105 110

Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr
115 120 125

Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu
130 135 140

Val Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His
370 375 380

His His
385

<210> 393
<211> 390
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> PD-1 umană E136A ECD-Fc-His6

<400> 393

Asp Thr Thr Gly Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe
1 5 10 15

Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr
20 25 30

Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg
35 40 45

Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp
50 55 60

Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro
65 70 75 80

Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp
85 90 95

Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln
100 105 110

Ile Lys Ala Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala
115 120 125

Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln
130 135 140

Phe Gln Thr Leu Val Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
145 150 155 160

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
165 170 175

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
180 185 190

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

195 200 205

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
210 215 220

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
225 230 235 240

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
245 250 255

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
260 265 270

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
275 280 285

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
290 295 300

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
305 310 315 320

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
325 330 335

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
340 345 350

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
355 360 365

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly
370 375 380

His His His His His His
385 390

<210> 394
<211> 384
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> H129P PD-1 de șoarece ECD-Fc-His6

<400> 394

Leu Glu Val Pro Asn Gly Pro Trp Arg Ser Leu Thr Phe Tyr Pro Ala
1 5 10 15

Trp Leu Thr Val Ser Glu Gly Ala Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Leu
20 25 30

Ser Asn Trp Ser Glu Asp Leu Met Leu Asn Trp Asn Arg Leu Ser Pro
35 40 45

Ser Asn Gln Thr Glu Lys Gln Ala Ala Phe Cys Asn Gly Leu Ser Gln
50 55 60

Pro Val Gln Asp Ala Arg Phe Gln Ile Ile Gln Leu Pro Asn Arg His
65 70 75 80

Asp Phe His Met Asn Ile Leu Asp Thr Arg Arg Asn Asp Ser Gly Ile
85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Pro Pro Lys Ala Lys Ile Glu Glu
100 105 110

Ser Pro Gly Ala Glu Leu Val Val Thr Glu Arg Ile Leu Glu Thr Ser
115 120 125

Thr Arg Tyr Pro Ser Pro Ser Pro Lys Pro Glu Gly Arg Phe Gln Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
145 150 155 160

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
210 215 220

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
225 230 235 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
260 265 270

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
275 280 285

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His His His
370 375 380

<210> 395
<211> 287
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 395

Met Trp Val Gln Gln Val Pro Trp Ser Phe Thr Trp Ala Val Leu Gln
1 5 10 15

Leu Ser Trp Gln Ser Gly Trp Leu Leu Glu Val Leu Asn Lys Pro Trp
20 25 30

Arg Pro Leu Thr Phe Ser Pro Thr Trp Leu Thr Val Ser Glu Gly Ala
35 40 45

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Trp Ser Glu Asp Leu Lys
50 55 60

Leu Asn Trp Tyr Arg Leu Ser Pro Ser Asn Gln Thr Glu Lys Gln Ala
65 70 75 80

Ala Phe Cys Asn Gly Tyr Ser Gln Pro Val Arg Asp Ala Arg Phe Gln
85 90 95

Ile Val Gln Leu Pro Asn Gly His Asp Phe His Met Asn Ile Leu Asp
100 105 110

Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Ile Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
115 120 125

Pro Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Pro Gly Ala Glu Leu Val Val
130 135 140

Thr Glu Arg Ile Leu Glu Thr Pro Thr Arg Tyr Pro Arg Pro Ser Pro
145 150 155 160

Lys Pro Glu Gly Gln Phe Gln Gly Leu Val Ile Val Ile Met Ser Val
165 170 175

Leu Val Gly Ile Pro Val Leu Leu Leu Leu Ala Trp Ala Leu Ala Ala
180 185 190

Phe Cys Ser Thr Gly Met Ser Glu Ala Arg Glu Ala Gly Arg Lys Glu
195 200 205

Asp Pro Pro Lys Glu Ala His Ala Ala Ala Pro Val Pro Ser Val Ala
210 215 220

Tyr Glu Glu Leu Asp Phe Gln Gly Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Ala
225 230 235 240

Pro Cys Val His Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Thr Glu Gly Leu
245 250 255

Asp Ala Ser Ala Ile Gly Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Gln Gly
260 265 270

Pro Arg Pro Pro Arg His Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
275 280 285

<210> 396
<211> 263
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 396

Leu Glu Val Leu Asn Lys Pro Trp Arg Pro Leu Thr Phe Ser Pro Thr

1 5 10 15

Trp Leu Thr Val Ser Glu Gly Ala Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe
20 25 30

Ser Asn Trp Ser Glu Asp Leu Lys Leu Asn Trp Tyr Arg Leu Ser Pro
35 40 45

Ser Asn Gln Thr Glu Lys Gln Ala Ala Phe Cys Asn Gly Tyr Ser Gln
50 55 60

Pro Val Arg Asp Ala Arg Phe Gln Ile Val Gln Leu Pro Asn Gly His
65 70 75 80

Asp Phe His Met Asn Ile Leu Asp Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Ile
85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Pro Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu
100 105 110

Ser Pro Gly Ala Glu Leu Val Val Thr Glu Arg Ile Leu Glu Thr Pro
115 120 125

Thr Arg Tyr Pro Arg Pro Ser Pro Lys Pro Glu Gly Gln Phe Gln Gly
130 135 140

Leu Val Ile Val Ile Met Ser Val Leu Val Gly Ile Pro Val Leu Leu
145 150 155 160

Leu Leu Ala Trp Ala Leu Ala Ala Phe Cys Ser Thr Gly Met Ser Glu
165 170 175

Ala Arg Glu Ala Gly Arg Lys Glu Asp Pro Pro Lys Glu Ala His Ala
180 185 190

Ala Ala Pro Val Pro Ser Val Ala Tyr Glu Glu Leu Asp Phe Gln Gly
195 200 205

Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Ala Pro Cys Val His Thr Glu Tyr Ala
210 215 220

Thr Ile Val Phe Thr Glu Gly Leu Asp Ala Ser Ala Ile Gly Arg Arg
225 230 235 240

Gly Ser Ala Asp Gly Pro Gln Gly Pro Arg Pro Pro Arg His Glu Asp
245 250 255

Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260

<210> 397
<211> 384
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> P129H PD-1 de șobolan ECD-Fc-His6

<400> 397

Leu Glu Val Leu Asn Lys Pro Trp Arg Pro Leu Thr Phe Ser Pro Thr
1 5 10 15

Trp Leu Thr Val Ser Glu Gly Ala Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe
20 25 30

Ser Asn Trp Ser Glu Asp Leu Lys Leu Asn Trp Tyr Arg Leu Ser Pro
35 40 45

Ser Asn Gln Thr Glu Lys Gln Ala Ala Phe Cys Asn Gly Tyr Ser Gln
50 55 60

Pro Val Arg Asp Ala Arg Phe Gln Ile Val Gln Leu Pro Asn Gly His
65 70 75 80

Asp Phe His Met Asn Ile Leu Asp Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Ile
85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu His Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu
100 105 110

Ser Pro Gly Ala Glu Leu Val Val Thr Glu Arg Ile Leu Glu Thr Pro
115 120 125

Thr Arg Tyr Pro Arg Pro Ser Pro Lys Pro Glu Gly Gln Phe Gln Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
145 150 155 160

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

200

180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
210 215 220

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
225 230 235 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
260 265 270

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
275 280 285

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His His His
370 375 380

<210> 398
<211> 288
<212> PRT
<213> Canis lupus familiaris

<400> 398

Met Gly Ser Arg Arg Gly Pro Trp Pro Leu Val Trp Ala Val Leu Gln
1 5 10 15

Leu Gly Trp Trp Pro Gly Trp Leu Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp
20 25 30

Ser Pro Leu Thr Phe Ser Pro Ala Gln Leu Thr Val Gln Glu Gly Glu
35 40 45

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Leu Ala Asp Ile Pro Asp Ser Phe Val
50 55 60

Leu Asn Trp Tyr Arg Leu Ser Pro Arg Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala
65 70 75 80

Ala Phe Gln Glu Asp Arg Ile Glu Pro Gly Arg Asp Arg Arg Phe Arg
85 90 95

Val Thr Arg Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Ile Val Ala
100 105 110

Ala Arg Leu Asn Asp Ser Gly Ile Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Tyr Leu
115 120 125

Pro Pro Asn Thr Gln Ile Asn Glu Ser Pro Arg Ala Glu Leu Ser Val
130 135 140

Thr Glu Arg Thr Leu Glu Pro Pro Thr Gln Ser Pro Ser Pro Pro Pro
145 150 155 160

Arg Leu Ser Gly Gln Leu Gln Gly Leu Val Ile Gly Val Thr Ser Val
165 170 175

Leu Val Gly Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu Thr Trp Val Leu Ala Ala
180 185 190

Val Phe Pro Arg Ala Thr Arg Gly Ala Cys Val Cys Gly Ser Glu Asp
195 200 205

Glu Pro Leu Lys Glu Gly Pro Asp Ala Ala Pro Val Phe Thr Leu Asp
210 215 220

Tyr Gly Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro
225 230 235 240

Ala Pro Cys Ala Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro
245 250 255

Gly Arg Pro Ala Ser Pro Gly Arg Arg Ala Ser Ala Ser Ser Leu Gln
260 265 270

Gly Ala Gln Pro Pro Ser Pro Glu Asp Gly Pro Gly Leu Trp Pro Pro
275 280 285

<210> 399
<211> 264
<212> PRT
<213> Canis lupus familiaris

<400> 399

Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Ser Pro Leu Thr Phe Ser Pro Ala
1 5 10 15

Gln Leu Thr Val Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Leu
20 25 30

Ala Asp Ile Pro Asp Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Leu Ser Pro
35 40 45

Arg Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Gln Glu Asp Arg Ile Glu
50 55 60

Pro Gly Arg Asp Arg Arg Phe Arg Val Thr Arg Leu Pro Asn Gly Arg
65 70 75 80

Asp Phe His Met Ser Ile Val Ala Ala Arg Leu Asn Asp Ser Gly Ile
85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Tyr Leu Pro Pro Asn Thr Gln Ile Asn Glu
100 105 110

Ser Pro Arg Ala Glu Leu Ser Val Thr Glu Arg Thr Leu Glu Pro Pro
115 120 125

Thr Gln Ser Pro Ser Pro Pro Pro Arg Leu Ser Gly Gln Leu Gln Gly
130 135 140

Leu Val Ile Gly Val Thr Ser Val Leu Val Gly Val Leu Leu Leu Leu
145 150 155 160

Leu Leu Thr Trp Val Leu Ala Ala Val Phe Pro Arg Ala Thr Arg Gly
165 170 175

Ala Cys Val Cys Gly Ser Glu Asp Glu Pro Leu Lys Glu Gly Pro Asp
180 185 190

Ala Ala Pro Val Phe Thr Leu Asp Tyr Gly Glu Leu Asp Phe Gln Trp
195 200 205

Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Ala Pro Cys Ala Pro Glu Gln Thr
210 215 220

Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Gly Arg Pro Ala Ser Pro Gly Arg
225 230 235 240

Arg Ala Ser Ala Ser Ser Leu Gln Gly Ala Gln Pro Pro Ser Pro Glu
245 250 255

Asp Gly Pro Gly Leu Trp Pro Pro
260

<210> 400
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 400

Met Gly Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly
20

<210> 401
<211> 384
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> Domeniul extracelular al PD-1 umane (ECD)-Fc-His6

<400> 401

Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala
1 5 10 15

Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe
20 25 30

Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro
35 40 45

Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln
50 55 60

Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg
65 70 75 80

Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr
85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu
100 105 110

Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro
115 120 125

Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
145 150 155 160

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
210 215 220

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
225 230 235 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
260 265 270

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
275 280 285

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His His His
370 375 380

<210> 402
<211> 386
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> PD-1 umană D85G/R86L ECD-Fc-His6

<400> 402

Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu
1 5 10 15

Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser
20 25 30

Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser
35 40 45

Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Gly Leu Ser Gln Pro
50 55 60

Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp
65 70 75 80

Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr
85 90 95

Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser
100 105 110

Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr
115 120 125

Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu
130 135 140

Val Gly Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His
370 375 380

His His
385

<210> 403
<211> 384
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> PD-1 de șoarece ECD-Fc-His6

<400> 403

Leu Glu Val Pro Asn Gly Pro Trp Arg Ser Leu Thr Phe Tyr Pro Ala
1 5 10 15

Trp Leu Thr Val Ser Glu Gly Ala Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Leu
20 25 30

Ser Asn Trp Ser Glu Asp Leu Met Leu Asn Trp Asn Arg Leu Ser Pro
35 40 45

Ser Asn Gln Thr Glu Lys Gln Ala Ala Phe Cys Asn Gly Leu Ser Gln
50 55 60

Pro Val Gln Asp Ala Arg Phe Gln Ile Ile Gln Leu Pro Asn Arg His
65 70 75 80

Asp Phe His Met Asn Ile Leu Asp Thr Arg Arg Asn Asp Ser Gly Ile
85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu His Pro Lys Ala Lys Ile Glu Glu
100 105 110

Ser Pro Gly Ala Glu Leu Val Val Thr Glu Arg Ile Leu Glu Thr Ser
115 120 125

Thr Arg Tyr Pro Ser Pro Ser Pro Lys Pro Glu Gly Arg Phe Gln Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
145 150 155 160

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
210 215 220

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
225 230 235 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
260 265 270

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
275 280 285

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His His His
370 375 380

<210> 404
<211> 384
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> PD-1 de macac cu coada lungă ECD-Fc-His6

<400> 404

Leu Glu Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Ala Pro Thr Phe Ser Pro Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe
20 25 30

Ser Asn Ala Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro
35 40 45

Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln
50 55 60

Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Arg Leu Pro Asn Gly Arg
65 70 75 80

Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr
85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu
100 105 110

Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro
115 120 125

Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
145 150 155 160

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
210 215 220

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
225 230 235 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
260 265 270

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
275 280 285

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His His His
370 375 380

<210> 405
<211> 384
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> PD-1 de șobolan ECD-Fc-His6

<400> 405

Leu Glu Val Leu Asn Lys Pro Trp Arg Pro Leu Thr Phe Ser Pro Thr
1 5 10 15

Trp Leu Thr Val Ser Glu Gly Ala Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe
20 25 30

Ser Asn Trp Ser Glu Asp Leu Lys Leu Asn Trp Tyr Arg Leu Ser Pro
35 40 45

Ser Asn Gln Thr Glu Lys Gln Ala Ala Phe Cys Asn Gly Tyr Ser Gln

50 55 60

Pro Val Arg Asp Ala Arg Phe Gln Ile Val Gln Leu Pro Asn Gly His
65 70 75 80

Asp Phe His Met Asn Ile Leu Asp Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Ile
85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Pro Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu
100 105 110

Ser Pro Gly Ala Glu Leu Val Val Thr Glu Arg Ile Leu Glu Thr Pro
115 120 125

Thr Arg Tyr Pro Arg Pro Ser Pro Lys Pro Glu Gly Gln Phe Gln Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
145 150 155 160

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
210 215 220

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
225 230 235 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
260 265 270

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
275 280 285

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His His His
370 375 380

<210> 406
<211> 384
<212> PRT
<213> Secvență artificială

<220>
<223> PD-1 de câine ECD-Fc-His6

<400> 406

Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Ser Pro Leu Thr Phe Ser Pro Ala
1 5 10 15

Gln Leu Thr Val Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Leu
20 25 30

Ala Asp Ile Pro Asp Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Leu Ser Pro
35 40 45

Arg Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Gln Glu Asp Arg Ile Glu
50 55 60

Pro Gly Arg Asp Arg Arg Phe Arg Val Thr Arg Leu Pro Asn Gly Arg
65 70 75 80

Asp Phe His Met Ser Ile Val Ala Ala Arg Leu Asn Asp Ser Gly Ile
85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Tyr Leu Pro Pro Asn Thr Gln Ile Asn Glu
100 105 110

Ser Pro Arg Ala Glu Leu Ser Val Thr Glu Arg Thr Leu Glu Pro Pro

115 120 125

Thr Gln Ser Pro Ser Pro Pro Pro Arg Leu Ser Gly Gln Leu Gln Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
145 150 155 160

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
165 170 175

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
180 185 190

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
195 200 205

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
210 215 220

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
225 230 235 240

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
245 250 255

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
260 265 270

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
275 280 285

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
290 295 300

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
305 310 315 320

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
325 330 335

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
340 345 350

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
355 360 365

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly His His His His His His
370 375 380

(56) Referinţe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2010/105256
- JU YEON LEE ET AL: "Structural basis of checkpoint blockade by monoclonal antibodies in cancer immunotherapy", NATURE COMMUNICATIONS, vol. 7, 31 October 2016 (2016-10-31), page 13354, XP055438772, DOI: 10.1038/ncomms13354
- WO-A1-2014/124217
- WO-A1-2016/079076
- WO-A1-2016/106159
- WO-A1-2017/055547
- WO-A2-2017/125815
- US-A1- 2015 087 581
- US-A1- 2017 166 642

(57) Revendicări:

1.Un anticorp monoclonal izolat care se leagă de proteina de moarte celulară programată 1 (PD-1), unde anticorpul cuprinde (a) HCDR1 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 21; (b) HCDR2 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 22; (c) HCDR3 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 23; (d) LCDR1 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 25; (e) LCDR2 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 26; şi (f) LCDR3 cuprinzând secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 27.

2.Anticorpul monoclonal izolat de la revendicarea 1, care cuprinde o regiune variabilă a lanţului greu (V_H) şi o regiune variabilă a lanţului uşor (V_L), unde V_H este cel puţin 95% identică secvenţei de aminoacizi cu SECV ID NR: 20 şi V_L este cel puţin 95% identică secvenţei de aminoacizi cu SECV ID NR: 24.

3.Anticorpul monoclonal izolat de la revendicarea 1, care cuprinde o regiune variabilă a lanţului greu (V_H) şi o regiune variabilă a lanţului uşor (V_L), unde V_H cuprinde secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 20 şi V_L cuprinde secvenţa de aminoacizi cu SECV ID NR: 24.

4.Anticorpul monoclonal izolat de la oricare din revendicările de mai sus, unde anticorpul se leagă de PD-1 umană cu o afinitate (K_D) de mai puţin de 5 nM, aşa cum este determinat folosind interferometria de biostrat.

5.Anticorpul monoclonal izolat de la oricare din revendicările de mai sus, unde anticorpul se leagă de PD-1 de şoarece cu o afinitate (K_D) de mai puţin de 10 nM, aşa cum este determinat folosind interferometria de biostrat.

6.Anticorpul monoclonal izolat de la oricare din revendicările de mai sus, unde anticorpul este un anticorp uman.

7.Anticorpul monoclonal izolat de la oricare din revendicările de mai sus, unde anticorpul este un fragment de anticorp selectat dintre: un fragment Fab, Fab', Fv, scFv sau $(Fab')_2$.

8.Anticorpul monoclonal izolat de la oricare din revendicările de la 1 la 6, unde anticorpul este un anticorp cu lungime completă.

9.Anticorpul monoclonal izolat de la oricare din revendicările de mai sus, unde anticorpul inhibă legarea PD-1 de PD-L1 şi/sau inhibă legarea PD-1 la PD-L2.

10. Un acid nucleic izolat care codifică anticorpul de la oricare din revendicările de mai sus.

11. O celulă gazdă care produce anticorpul de la oricare din revendicările de la 1 la 9.

12. O metodă pentru realizarea unui anticorp anti-PD-1, care cuprinde cultivarea celulei gazdă de la revendicarea 11 în condiţii adecvate pentru exprimarea anticorpului şi recuperarea opţională a anticorpului.

13. O compoziţie farmaceutică care cuprinde anticorpul de la oricare din revendicările de la 1 la 9 şi un agent purtător acceptabil farmaceutic.

14. Un anticorp de la oricare din revendicările de la 1 la 9 sau compoziţia farmaceutică de la revendicarea 13 pentru utilizare în tratarea cancerului.

15. Anticorpul sau compoziţia farmaceutică pentru utilizarea de la revendicarea 14, unde cancerul este selectat dintre melanom, cancer pulmonar cu celule non-mici (NSCLC), carcinom cu celule renale (RCC), cancer gastric, cancer de vezică urinară, limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), limfom Hodgkin, cancer ovarian, cancer de cap şi gât cu celule scuamoase (HNSCC), mezoteliom şi cancer de sân triplu negativ (TNBC).

16. Anticorpul sau compoziţia farmaceutică pentru utilizarea de la revendicarea 15, unde cancerul este selectat dintre melanom, cancer gastric, cancer de cap şi gât cu celule scuamoase (HNSCC), cancer pulmonar cu celule non-mici (NSCLC) şi cancer de sân triplu negativ (TNBC).

17. Anticorpul sau compoziţia farmaceutică pentru utilizarea de la oricare din revendicările de la 14 la 16, unde tratamentul cuprinde administrarea a cel puţin un agent terapeutic suplimentar.

18. Anticorpul sau compoziţia farmaceutică pentru utilizarea de la revendicarea 17, unde agentul terapeutic suplimentar este selectat dintre un anticorp anti-ICOS şi un anticorp anti-CTLA4.

19. Anticorpul sau compoziţia farmaceutică pentru utilizarea de la oricare din revendicările de la 14 la 18, unde s-a determinat că o probă din cancer exprimă PD-1, opţional, unde proba prezintă colorație 1+, 2+ sau 3+ a PD-1 prin imunohistochimie (IHC); sau unde s-a determinat că proba are un nivel crescut de PD-L1, opţional, unde nivelurile PD-L1 sunt determinate utilizând IHC.

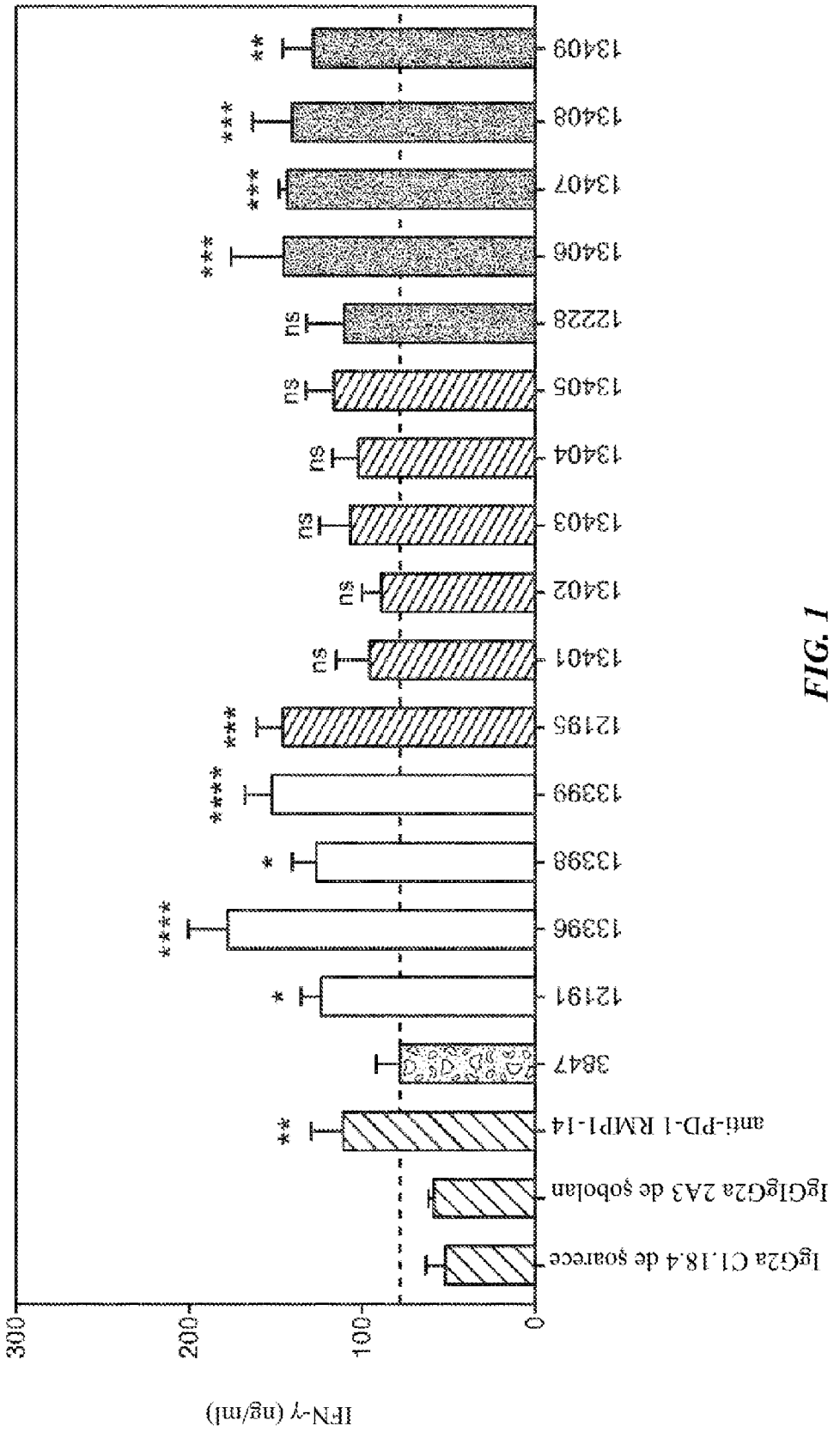

IFN-γ (ng/ml)
300
200
100
0
IgG2a C1.18.4 de sourcee
IgGIgG2a 2A3 de sobolan
anti-PD-1 RMP1-14
3847
12191
13396
13398
13399
12195
13401
13402
13403
13404
13405
12228
13406
13407
13408
13409
**
*
****
*
****
***
ns
ns
ns
ns
ns
ns
***
***
***
**

FIG. 1

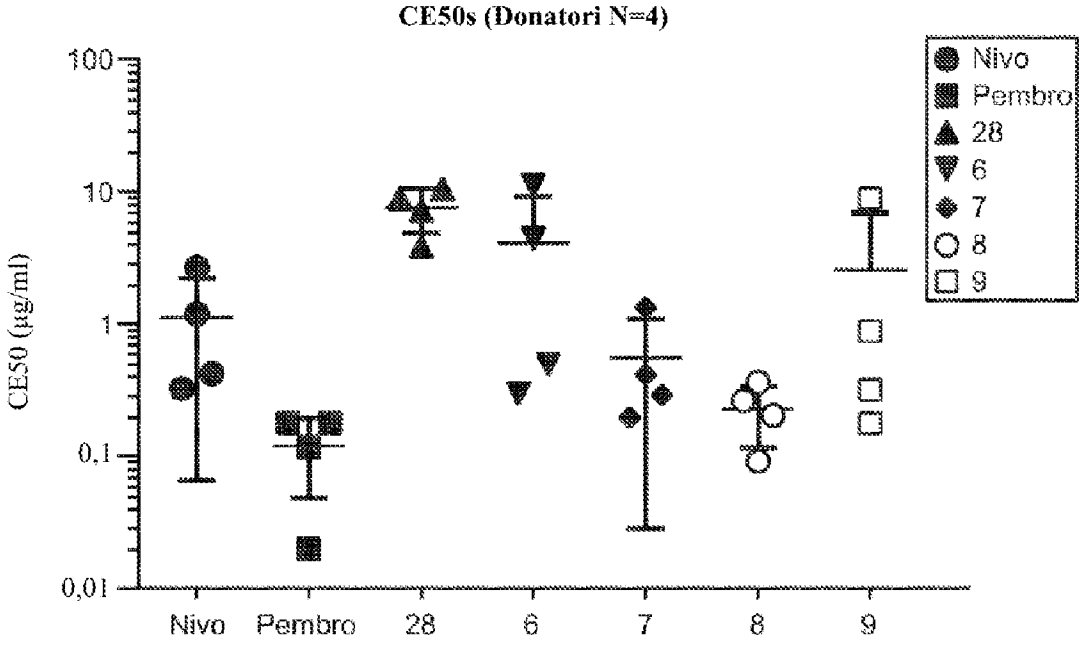

CE50s (Donatori N=4)
CE50 (µg/ml)
100
10
1
0,1
0,01
Nivo
Pembro
28
6
7
8
9

FIG. 2

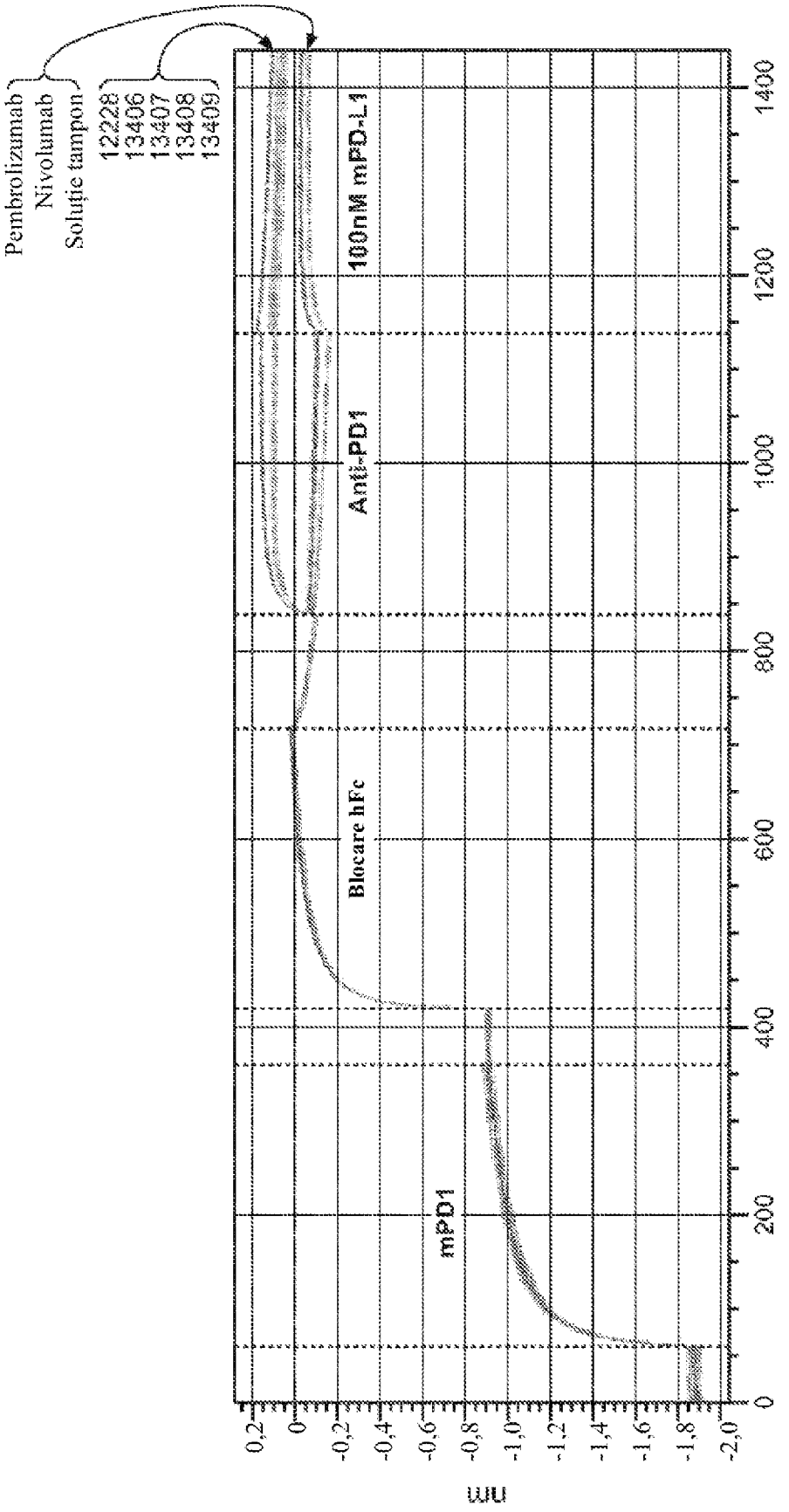

Pembrolizumab
Nivolumab
Soluție tampon
12228
13406
13407
13408
13409
Anti-PD1
100nM mPD-L1
Blocare hFc
mPD1
nm
Timp (s)
0,2
0
-0,2
-0,4
-0,6
-0,8
-1,0
-1,2
-1,4
-1,6
-1,8
-2,0
0
200
400
600
800
1000
1200
1400

FIG. 3A

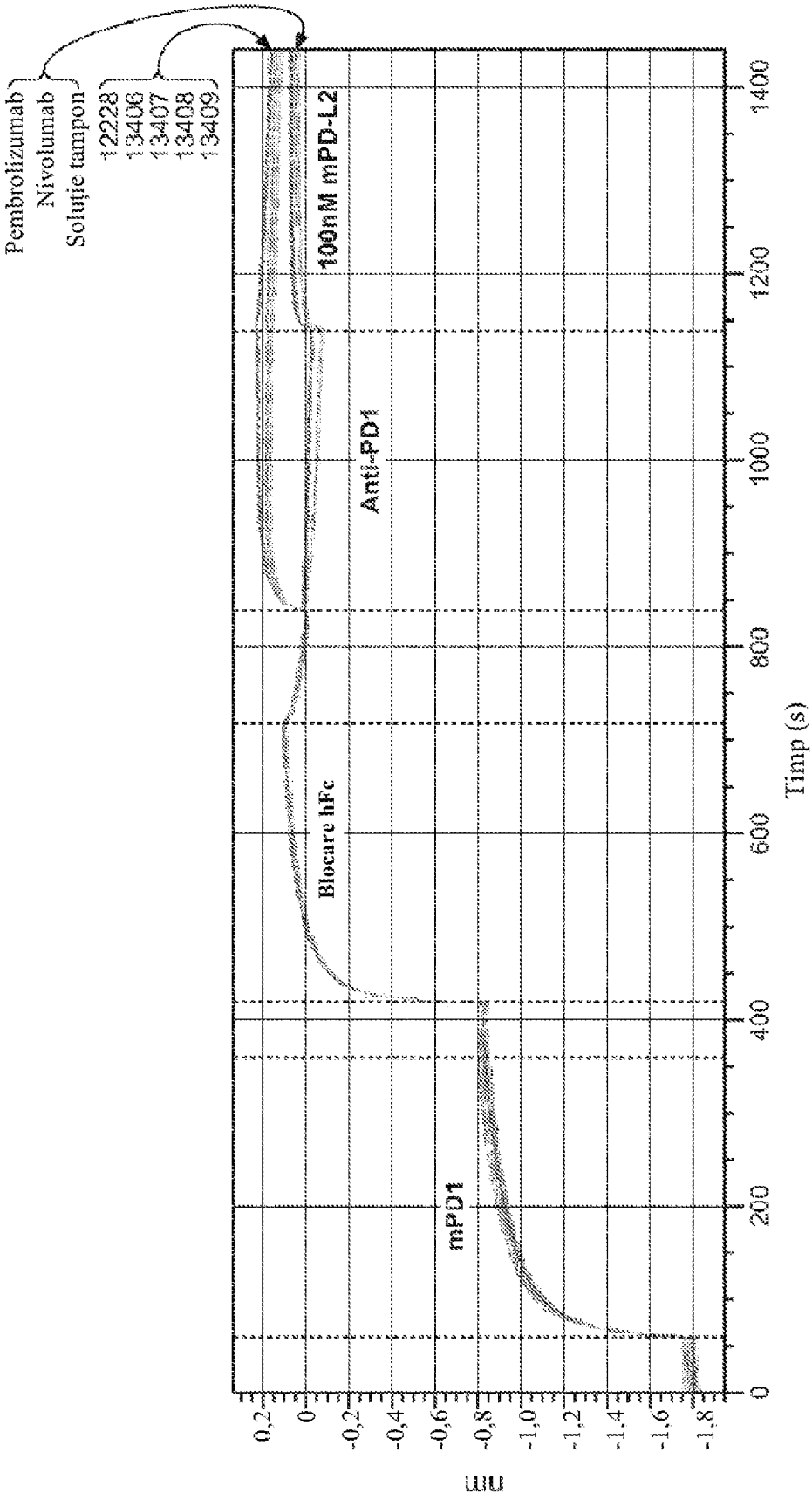

Pembrolizumab
Nivolumab
Solutie tampon
12228
13406
13407
13408
13409
100nM mPD-L2
Anti-PD1
Blocare hFc
mPD1
nm
Timp (s)
0,2
0
-0,2
-0,4
-0,6
-0,8
-1,0
-1,2
-1,4
-1,6
-1,8
0
200
400
600
800
1000
1200
1400

FIG. 3B

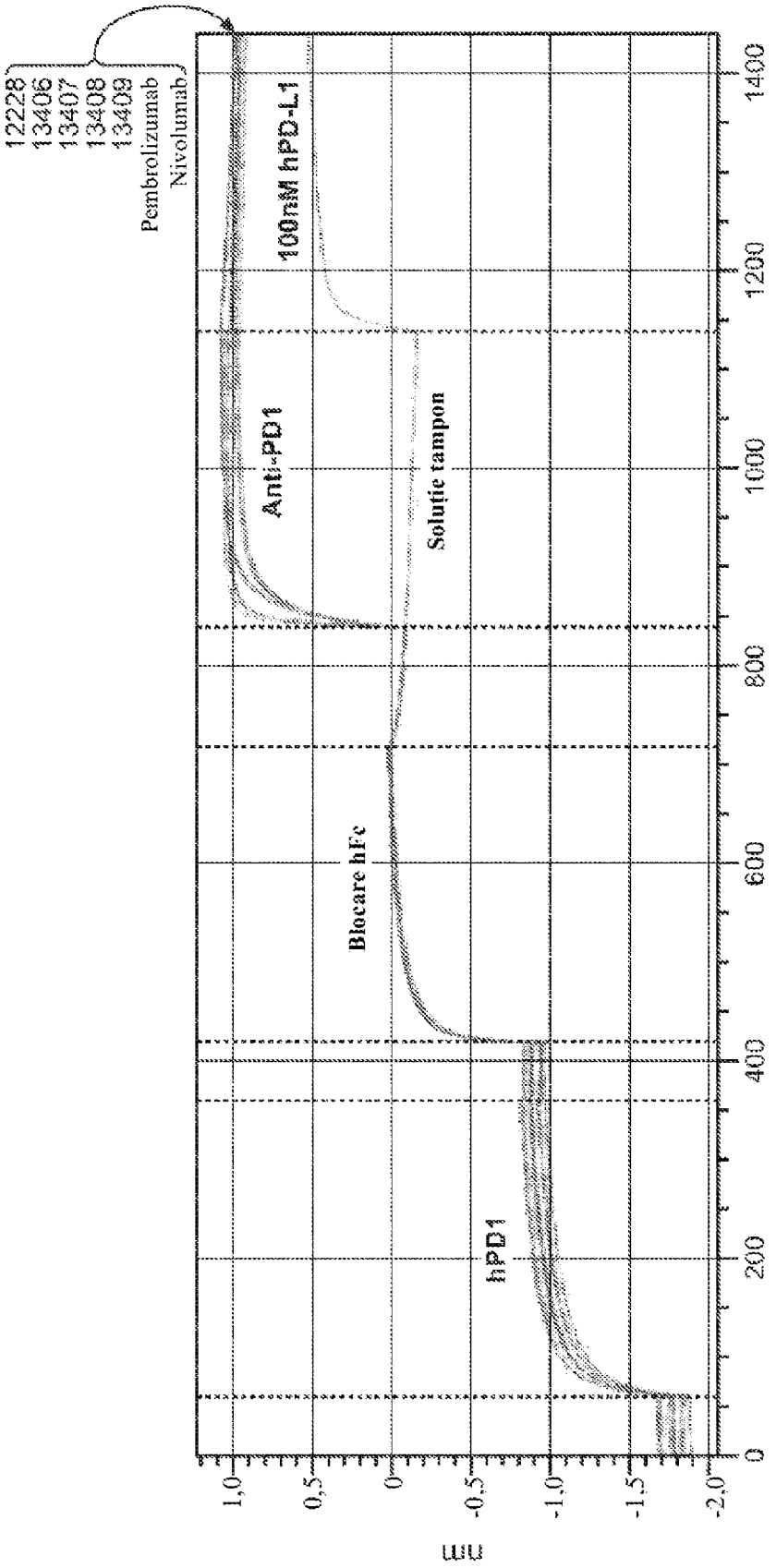

12228
13406
13407
13408
13409
Pembrolizumab
Nivolumab
100nM hPD-L1
Anti-PD1
Solutie tampon
Blocare hFc
hPD1
nm
1,0
0,5
0
-0,5
-1,0
-1,5
-2,0
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
Timp (s)

FIG. 4A-1

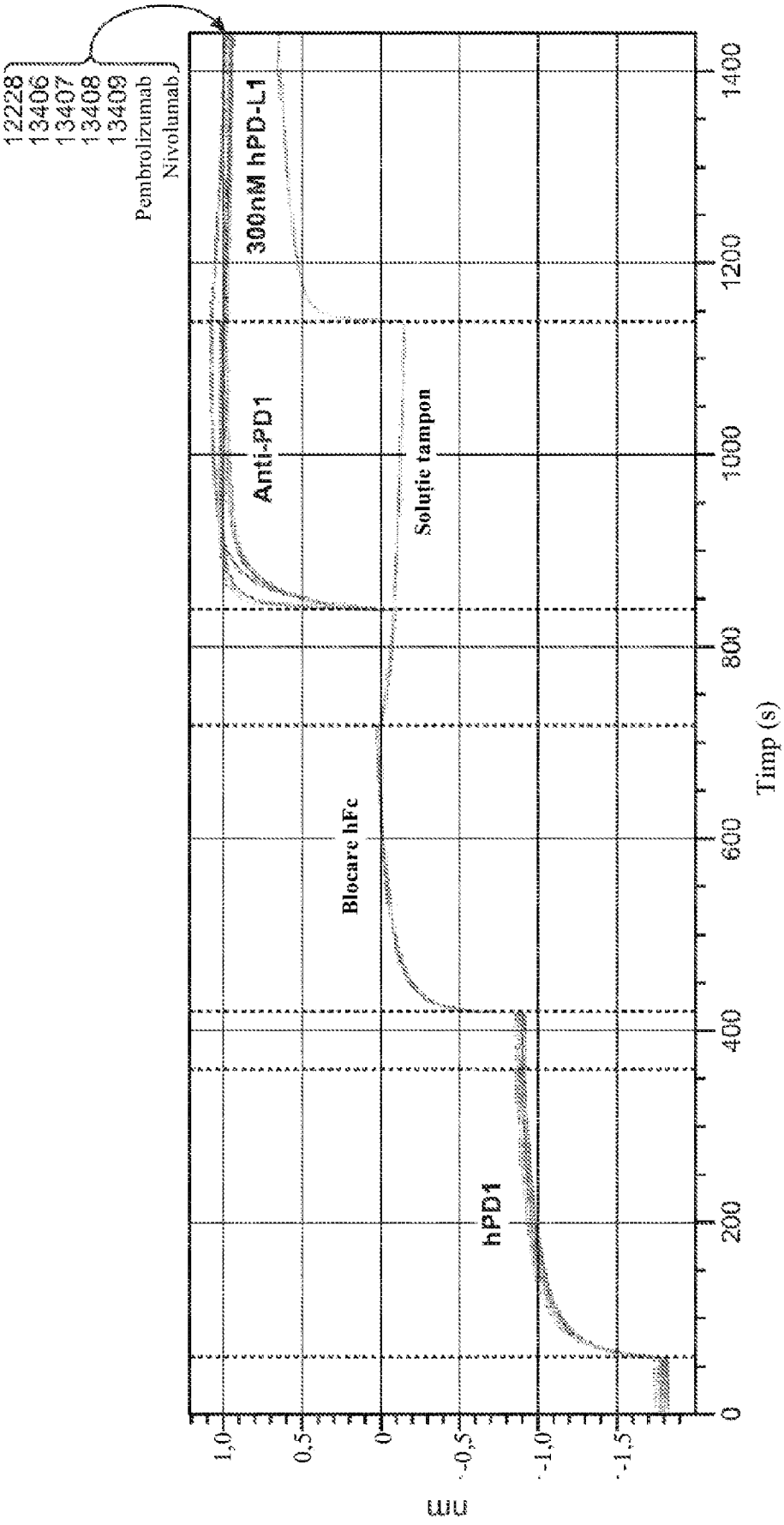

12228
13406
13407
13408
13409
Pembrolizumab
Nivolumab
300nM hPD-L1
Anti-PD1
Solutie tampon
Blocare hFc
hPD1
nm
1,0
0,5
0
-0,5
-1,0
-1,5
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
Timp (s)

FIG. 4A-2

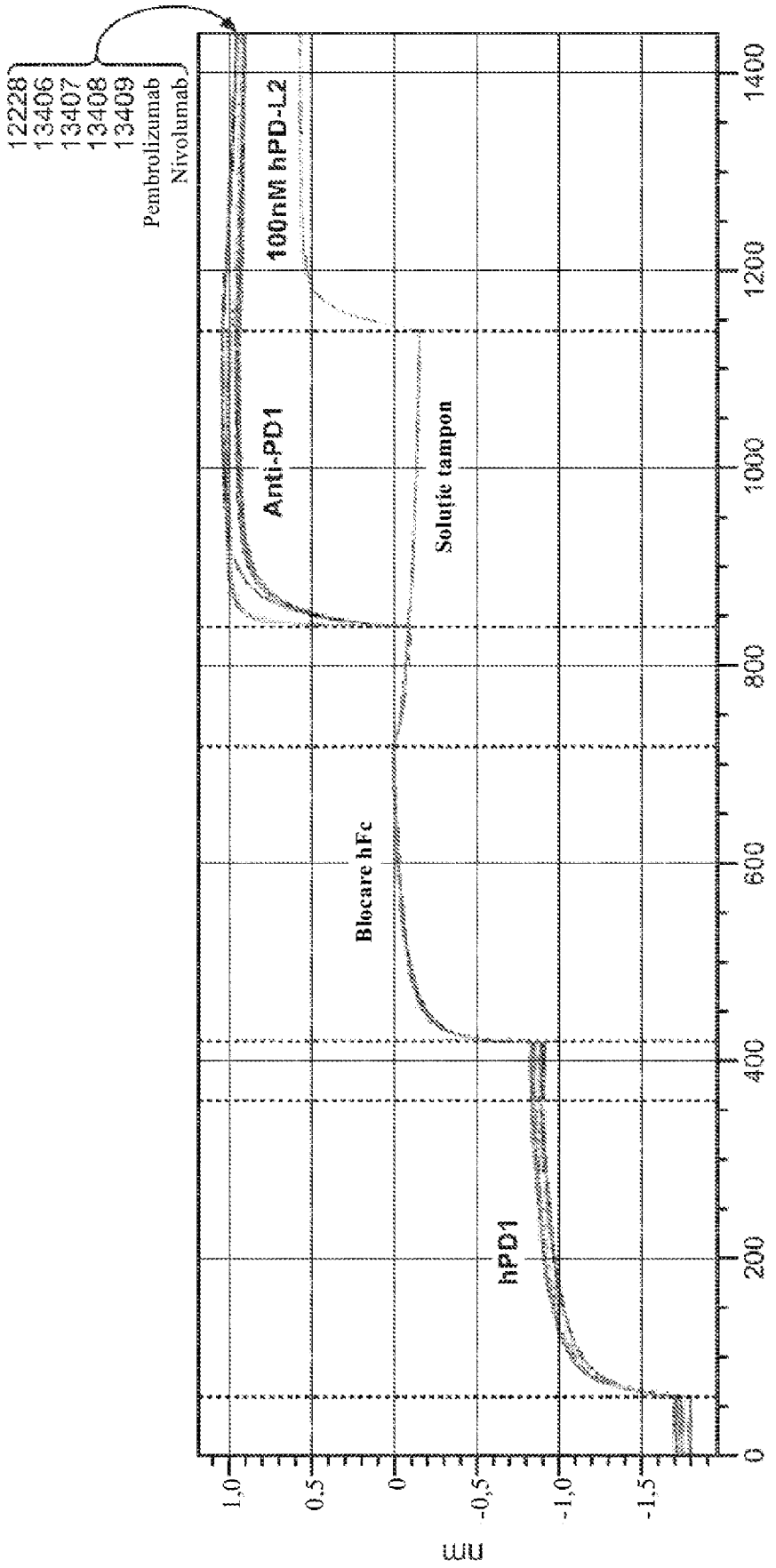

12228
13406
13407
13408
13409
Pembrolizumab
Nivolumab
100nM hPD-L2
Anti-PD1
Soluție tampon
Blocare hFc
hPD1
nm
1,0
0,5
0
-0,5
-1,0
-1,5
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
Timp (s)

FIG. 4B-1

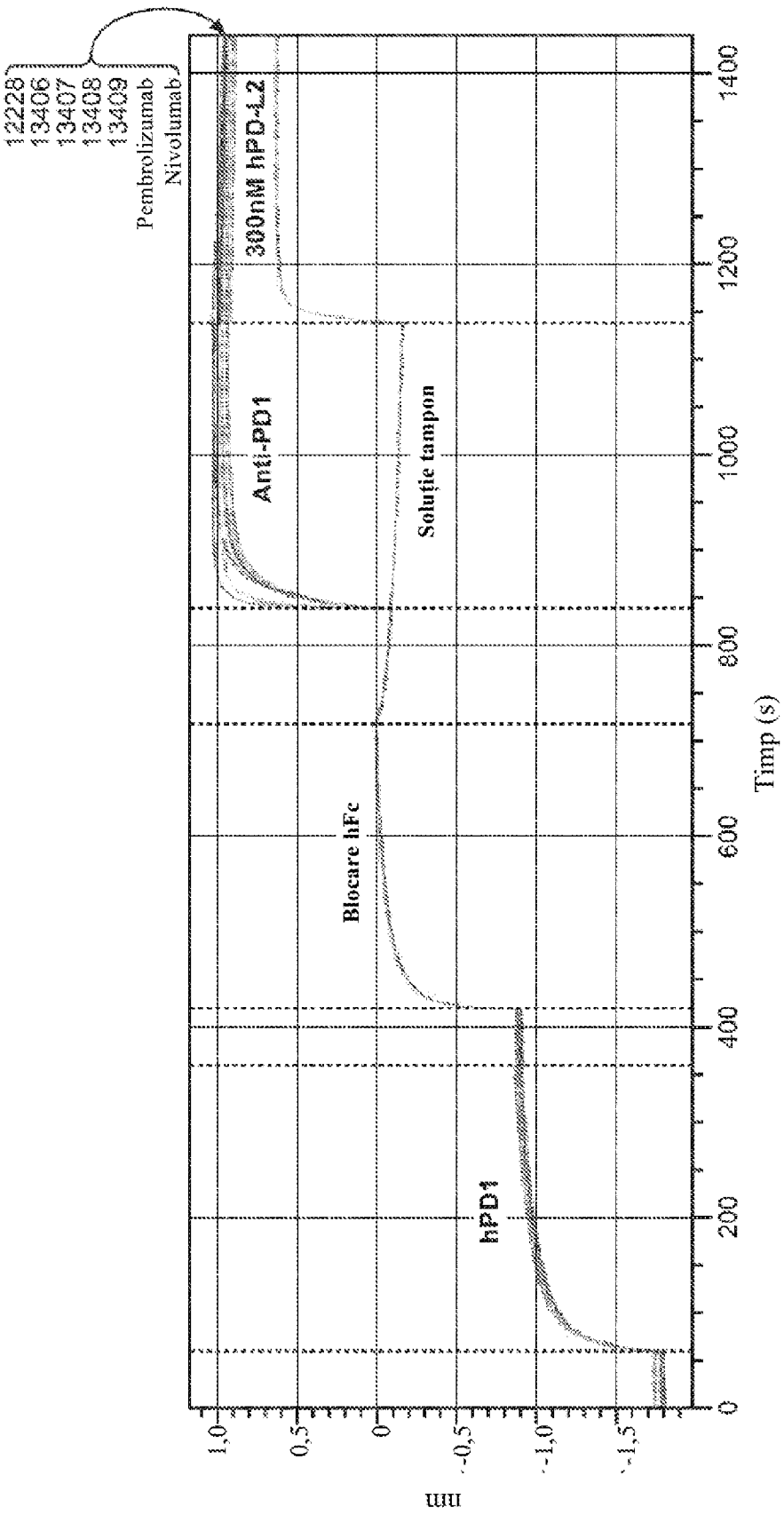

12228
13406
13407
13408
13409
Pembrolizumab
Nivolumab
300nM hPD-L2
Anti-PD1
Soluție tampon
Blocare hFc
hPD1
nm
1,0
0,5
0
-0,5
-1,0
-1,5
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
Timp (s)

FIG. 4B-2

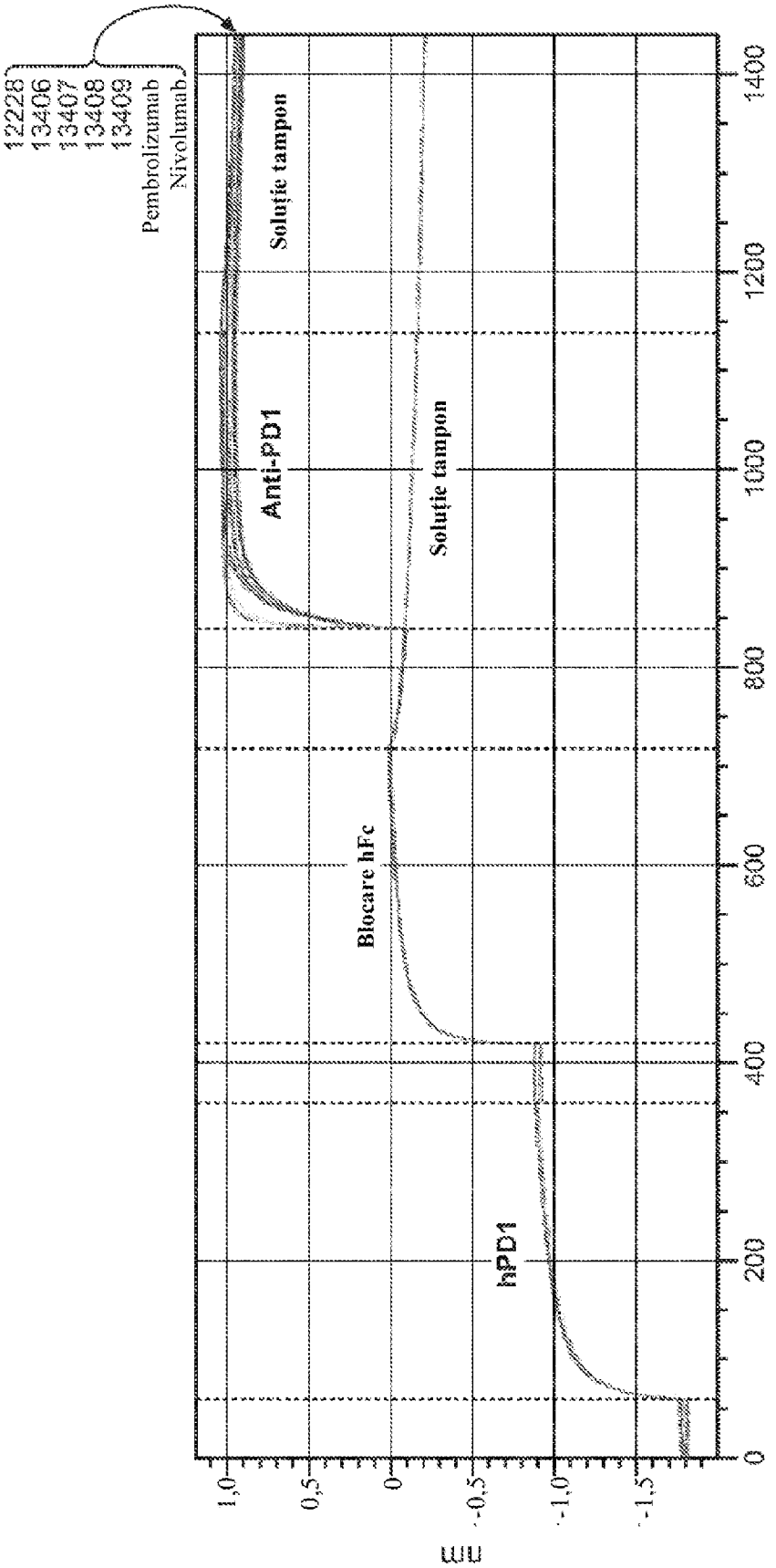

12228
13406
13407
13408
13409
Pembrolizumab
Nivolumab
Soluție tampon
Anti-PD1
Soluție tampon
Biocare hFc
hPD1
nm
1,0
0,5
0
-0,5
-1,0
-1,5
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
Timp (s)

FIG. 4C

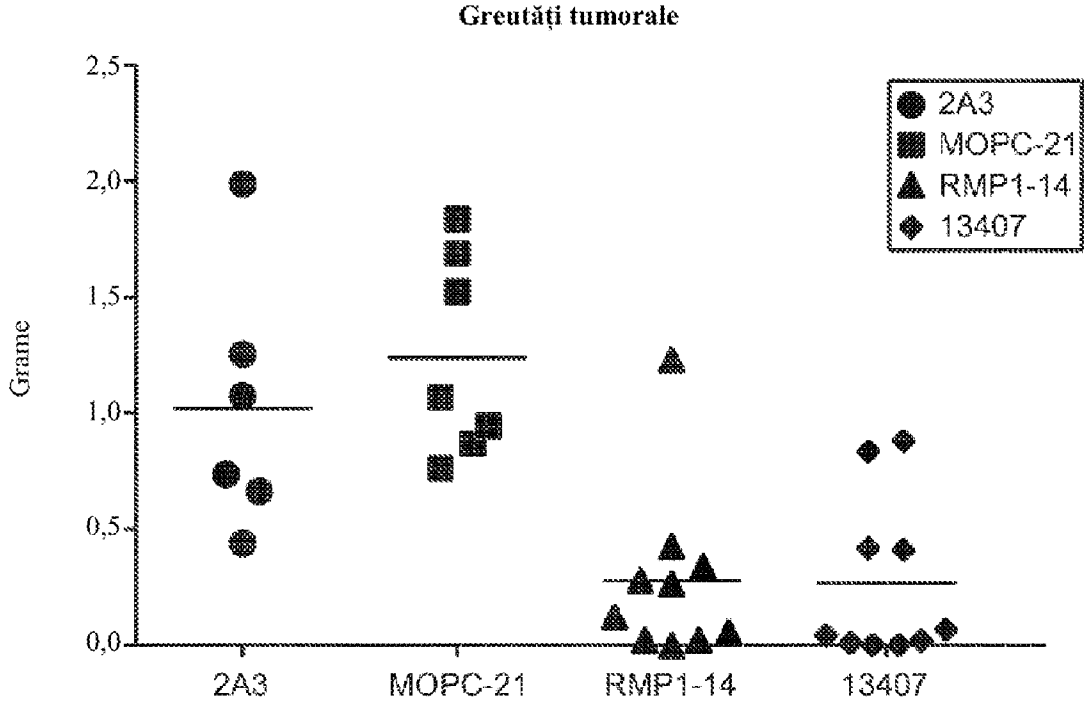

Greutăți tumorale
Grame
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
2A3
MOPC-21
RMP1-14
13407
2A3
MOPC-21
RMP1-14
13407

FIG. 5